

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Roteas 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Roteas 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 15 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg edoksabaani (tosilaadina).

Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 30 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg edoksabaani (tosilaadina).

Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 60 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg edoksabaani (tosilaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roteas 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Oranžid ümarad õhukese polümeerikattega tabletid (6,7 mm diameetriga), millel on pimetrükk "DSC L15".

Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad ümarad õhukese polümeerikattega tabletid (8,5 mm diameetriga), millel on pimetrükk "DSC L30".

Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased ümarad õhukese polümeerikattega tabletid (10,5 mm diameetriga), millel on pimetrükk "DSC L60".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Roteas on näidustatud insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia koos ühe või mitme riskiteguriga, milleks on südame paispuudulikkus, hüpertensioon, vanus  $\geq 75$  aastat, diabeet, eelnev insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA).

Roteas on näidustatud süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) raviks ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks täiskasvanutel (hemodünaamiliselt ebastabiilse KATE-ga patsientide kohta vt lõik 4.4).

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

#### *Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine*

Soovitatav annus on 60 mg edoksabaani üks kord ööpäevas.

Patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia, peab ravi edoksabaaniga olema pikaajaline.

#### *SVT ravi, KATE ravi ning korduva SVT ja KATE (VTE) ennetamine*

Soovitatav annus on 60 mg edoksabaani üks kord ööpäevas pärast parenteraalse antikoagulandi esmast kasutamist vähemalt 5 päeva jooksul (vt lõik 5.1). Edoksabaani ei tohi manustada samaaegselt esmase parenteraalse antikoagulandiga.

SVT ja KATE (veenide trombemboolia (VTE)) ravi ning korduva VTE ennetamise kestus tuleb määrata kindlaks individuaalselt pärast ravimi kasu ja verejooksu riski suhte põhjalikku hindamist (vt lõik 4.4). Lühiajalise ravi (vähemalt 3 kuud) korral tuleb võtta arvesse ajutisi riskitegureid (nt hiljutine operatsioon, trauma, liikumatus) ning pikemaajalise ravi korral püsivaid riskitegureid või idiopaatilist SVT-d ja KATE-d.

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia ja VTE puhul on soovitatav annus 30 mg edoksabaani üks kord ööpäevas patsientidel, kellel on üks või mitu järgmist kliinilist tegurit:

- mõõdukas või raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens 15...50 ml/min)
- väike kehakaal  $\leq 60$  kg
- järgmiste P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorite samaaegne kasutamine: tsüklosporiin, dronedaroon, erütromütsiin või ketokonasool.

**Tabel 1. Annustamise kokkuvõte mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia ja VTE (SVT ja KATE) korral**

Kokkuvõtlik annustamisjuhised		
Soovitatav annus		60 mg edoksabaani 1 kord ööpäevas
Annustamissoovitus ühe või mitme järgmise kliinilise teguriga patsientidele:		
Neerukahjustus	<i>Mõõdukas või raske (kreatiniini kliirens 15...50 ml/min)</i>	30 mg edoksabaani 1 kord ööpäevas
Väike kehakaal	$\leq 60$ kg	
P-gp inhibiitorid	<i>Tsüklosporiin, dronedaroon, erütromütsiin või ketokonasool</i>	

#### *Vahelejäänud annus*

Kui edoksabaani annus on vahele jäänud, tuleb see kohe võtta ja järgmisel päeval jätkata üks kord ööpäevas võtmisega vastavalt soovitudele. Patsient ei tohi võtta vahelejäänud annuse asendamiseks ühel päeval kahekordset määratud annust.

### Edoksabaanile ja edoksabaanilt üleminek

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia ja VTE-ga patsientidel on tähtis hüübimisvastast ravi jätkata. Mõnel juhul on vaja hüübimisvastast ravi vahetada (tabel 2).

**Tabel 2. Antikoagulantravi vahetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia ja VTE (SVT ja KATE) korral**

Üleminek edoksabaanile		
Ravimilt	Ravimile	Soovitus
K-vitamiini antagonist	Edoksabaan	Lõpetada K-vitamiini antagonisti võtmine ja alustada edoksabaani võtmist, kui rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv (INR) on $\leq 2,5$ .
Muud suukaudsed antikoagulandid peale K-vitamiini antagonisti <ul style="list-style-type: none"><li>dabigatraan</li><li>rivaroksabaan</li><li>apiksabaan</li></ul>	Edoksabaan	Lõpetada dabigatraani, rivaroksabaani või apiksabaani võtmine ja alustada edoksabaani võtmist suukaudse antagonisti järgmise annuse ajal (vt lõik 5.1).
Parenteraalsed antikoagulandid	Edoksabaan	Neid ravimeid ei tohi manustada üheaegselt. Subkutaanne antikoagulant (s.t madalmolekulaarne hepariin, fondaparinuks): lõpetada subkutaanse antikoagulandi kasutamine ja alustada edoksabaani kasutamist subkutaanse antikoagulandi järgmise ettenähtud annuse ajal.
		Intravenoosne fraktsioneerimata hepariin: 4 tunni pärast katkestada infusioon ja alustada edoksabaani manustamist.

Üleminek edoksabaanilt		
Ravimilt	Ravimile	Soovitus
Edoksabaan	K-vitamiini antagonist	<p>Üleminekul edoksabaanilt K-vitamiini antagonisti võtmisele võib hüübimisvastane toime jääda ebapiisavaks. Üleminekul alternatiivsele antikoagulandile tuleb alati tagada piisava hüübimisvastase toime jätkumine.</p> <p><i>Suukaudsel manustamisel:</i> 60 mg annust kasutanud patsientidele manustada koos sobiva K-vitamiini antagonisti annusega edoksabaani annus 30 mg üks kord ööpäevas.</p> <p>30 mg annust kasutanud patsientidele (ühe või mitme järgmise kliinilise teguri korral: mõõdukas kuni raske neerufunktsiooni kahjustus (kreatiniini kliirens 15...50 ml/min), vähene kehamass või kasutamine koos teatavate P-gp inhibiitoritega) manustada koos sobiva K-vitamiini antagonisti annusega edoksabaani annus 15 mg üks kord ööpäevas.</p> <p>Patsiendid ei tohi võtta K-vitamiini antagonisti küllastusannust, stabiilse INR-i vahemiku 2 kuni 3 kiireks saavutamiseks. Soovitatav on võtta arvesse K-vitamiini antagonisti säilitusannust ning kui patsient võttis varem K-vitamiini antagonisti, või kasutada kehtivat K-vitamiini antagonistil põhinevat K-vitamiini antagonistiga ravi algoritmi vastavalt kohalikule ravitavale.</p> <p>INR <math>\geq 2,0</math> saavutamisel tuleb edoksabaani kasutamine lõpetada. Enamikul patsientidel (85%) peaks olema võimalik saavutada INR <math>\geq 2,0</math> edoksabaani ja K-vitamiini antagonisti kasutamise tulemusena 14 päeva jooksul. 14 päeva möödumisel on soovitatav edoksabaani kasutamine lõpetada ja jätkata K-vitamiini antagonisti tiitrimist INR vahemiku 2 kuni 3 saavutamiseks.</p> <p>Samaaegse ravi esimese 14 päeva jooksul mõõdetakse INR-i vähemalt 3 korda vahetult enne edoksabaani ööpäevase annuse võtmist, et edoksabaan mõjutaks võimalikult vähe INR mõõtmist. Edoksabaani ja K-vitamiini antagonisti samaaegne kasutamine võib suurendada INR-i pärast edoksabaani annust kuni 46%.</p> <p><i>Parenteraalsel manustamisel:</i> lõpetada edoksabaani kasutamine ja manustada edoksabaani järgmise määratud annuse ajal parenteraalset antikoagulanti ja K-vitamiini antagonisti. Stabiilse INR-i <math>\geq 2,0</math> saavutamisel tuleb parenteraalse antikoagulandi kasutamine lõpetada ja jätkata K-vitamiini antagonisti kasutamist.</p>

Üleminek edoksabaanilt		
Ravimilt	Ravimile	Soovitus
Edoksabaan	Muud suukaudsed antikoagulandid peale K-vitamiini antagonistid	Lõpetada edoksabaani kasutamine ja alustada edoksabaani järgmise määratud annuse ajal mitte-K-vitamiini antagonistist antikoagulandi annusega.
Edoksabaan	Parenteraalsed antikoagulandid	Neid ravimeid ei tohi manustada üheaegselt. Lõpetada edoksabaani kasutamine ja alustada edoksabaani järgmise määratud annuse ajal parenteraalse antikoagulandi annusega.

### Eriühmad

#### *Eakad*

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Enne ravi alustamist edoksabaaniga tuleb kõikidel patsientidel hinnata neerufunktsiooni kreatiini kliirensi arvutamise teel, et välistada lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid (s.t kreatiini kliirens < 15 ml/min), kasutada õiget edoksabaani annust patsientidel kreatiini kliirensiga 15...50 ml/min (30 mg üks kord ööpäevas) ja patsientidel kreatiini kliirensiga > 50 ml/min (60 mg üks kord ööpäevas) ja otsustada edoksabaani kasutamise üle suurema kreatiini kliirensiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni tuleb hinnata ka juhul, kui ravi ajal tekib neerufunktsiooni muutuse kahtlus (nt hüповoleemia, dehüdratsiooni ja teatavate ravimite samaaegse kasutamise korral).

Edoksabaani kliinilise väljatöötamise ajal kasutati neerufunktsiooni hindamiseks (kreatiini kliirens ml/min) Cockcrofti-Gaulti meetodit. Võrrand on järgmine:

- Kreatiin  $\mu\text{mol/l}$ :

$$\frac{1,23 \times (140\text{-vanus [aastates]}) \times \text{kehakaal [kg]} (\times 0,85 \text{ naiste puhul})}{\text{seerumi kreatiinisaldus } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Kreatiin mg/dl:

$$\frac{(140\text{-vanus [aastates]}) \times \text{kehakaal [kg]} (\times 0,85 \text{ naiste puhul})}{72 \times \text{seerumi kreatiinisaldus [mg/dl]}}$$

Seda meetodit on soovitatav kasutada patsientide kreatiini kliirensi hindamiseks enne ravi ja ravi ajal edoksabaaniga.

Soovitatav annus kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele (kreatiini kliirens > 50...80 ml/min) on 60 mg edoksabaani üks kord ööpäevas.

Soovitatav annus mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele (kreatiini kliirens 15...50 ml/min) on 30 mg edoksabaani üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Lõppstaadiumis neeruhaigusega (kreatiini kliirens < 15 ml/min) või dialüüsi saavatel patsientidel ei ole edoksabaani kasutamine soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Edoksabaan on vastunäidustatud patsientidele, kellel on maksahaigus, millega kaasneb koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht (vt lõik 4.3).

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele ei ole edoksabaani kasutamine soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Soovitatav annus kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele on 60 mg edoksabaani üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2). Edoksabaani kasutamisel kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kellel oli suurenenud maksaensüümide (alaniini aminotransferaas (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) > 2 x normi ülempiirist) aktiivsus või üldbilirubiini sisaldus  $\geq 1,5$  x normi ülempiirist, jäeti kliinilistest uuringutest välja. Seetõttu tuleb olla edoksabaani kasutamisel sellel populatsioonil ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Enne edoksabaani kasutamise alustamist tuleb teha maksafunktsiooni analüüsid.

#### *Kehamass*

Soovitatav annus patsientidele kehamassiga  $\leq 60$  kg on 30 mg edoksabaani üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

#### *Sugu*

Annuse vähendamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Roteasi ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorite samaaegne kasutamine*

Roteasi kasutamisel järgmisi P-gp inhibiitoreid kasutataval patsientidel: tsüklosporiin, dronedaroon, erütromütsiin või ketokonasool, on soovitatav annus 30 mg Roteasi üks kord ööpäevas (vt lõik 4.5). Samaaegsel kasutamisel amiodarooni, kinidiini või verapamiiliga (vt lõik 4.5) ei ole annuse vähendamine vajalik.

Roteasi kasutamist koos teiste P-gp inhibiitoritega, sealhulgas HIV proteaasi inhibiitoritega, ei ole uuritud.

#### *Kardioversiooni vajavad patsiendid*

Roteasi kasutamist võib alustada või jätkata patsientidel, kes võivad vajada kardioversiooni. Transösofageaalse ehk kardioogrammi (*transoesophageal echocardiogram*, TEE) abil sooritatava kardioversiooni korral tuleb patsientidel, keda ei ole varem hüübimisvastaste ravimitega ravitud, alustada piisava hüübimisvastase toime saavutamiseks ravi Roteasiga vähemalt **2 tundi** enne kardioversiooni (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Kardioversioon tuleb teha hiljemalt 12 tunni möödumisel Roteasi annusest protseduuri päeval.

**Kõikidel patsientidel, kellel sooritatakse kardioversioon:** enne kardioversiooni tuleb veenduda, et patsient on saanud Roteasi määratud annuse. Ravi alustamine ja kestus tuleb otsustada, lähtudes kardioversiooni vajavate patsientide hüübimisvastase ravi suhtes kehtestatud juhenditest.

#### *Lapsed*

Edoksabaani ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Edoksabaani võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Patsientidele, kes ei saa tablette tervelt alla neelata, võib Roteasi tabletid purustada ja segada vee või õunapüreega ja manustada kohe suu kaudu (vt lõik 5.2).

Teine võimalus on purustada Roteasi tabletid ja suspendeerida väheses koguses vees ning manustada kohe toitmisvooliku kaudu makku, mille järel tuleb voolikut veega loputada (vt lõik 5.2). Purustatud Roteasi tabletid püsivad vees ja õunapürees stabiilsena kuni 4 tundi.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Kliiniliselt oluline aktiivne verejooks.

Maksahaigus, millega on seotud koagulopaatia ja kliiniliselt oluline verejooksuohu.

Kahjustused või seisundid, mille puhul peetakse suure verejooksu riski märkimisväärseks. Siia võivad kuuluda olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; kõrge verejooksuriskiga pahaloomulise kasvaja esinemine; hiljutine aju või lülisamba vigastus; hiljutine aju-, lülisamba- või silmaoperatsioon; hiljutine intrakraniaalne hemorraagia; teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariks; arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonehaigused.

Ravile allumatu raske hüpertensioon.

Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga, nt fraktsioneerimata hepariini, madalmolekulaarsete hepariinide (enoksapariin, daltepariin jne), hepariini derivaatide (fondapariinuks jne), suukaudsete antikoagulantidega (varfariin, dabigatraaneteksilaat, rivaroksabaan, apiksabaan jne), välja arvatud suukaudse antikoagulant-ravi vahetamise eritingimustes (vt lõik 4.2) või kui fraktsioneerimata hepariini manustatakse annuses, mis on vajalik tagamaks tsentraalse veeni- või arterikateetri avatus (vt lõik 4.5).

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Edoksabaan 15 mg ei ole näidustatud monoterapiana, sest selle tulemusena võib efektiivsus väheneda. See on näidustatud ainult üleminekul edoksabaan 30 mg-lt (patsiendid ühe või mitme kliinilise teguriga, mis suurendavad kontsentratsiooni, vt tabel 1) K-vitamiini antagonistide kasutamisele koos K-vitamiini sobiva annusega (vt tabel 2, lõik 4.2).

#### Veritsemisrisk

Edoksabaan suurendab veritsemisriski ja võib põhjustada tõsist, potentsiaalselt surmaga lõppevat verejooksu. Suurenenud veritsemisriskiga patsientidel on edoksabaani, nagu teisi antikoagulante, soovitatav kasutada ettevaatusega. Tõsise verejooksu puhul tuleb edoksabaani manustamine lõpetada (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Kliinilistes uuringutes esines pikaajalisel edoksabaaniga ravimisel võrreldes raviga K-vitamiini antagonistiga sagedamini limaskesta verejookse (nina-, seedetrakti-, sugu-kusetee verejooksu) ja aneemiat. Seega, lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib varjatud verejooksu kindlakstegemisel olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsel määramisel, kui see on asjakohane.

Mitmel allpool loetletud patsientide alarühmal suureneb veritsemisohu. Seetõttu tuleb neid patsiente pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida veritsemisega seotud tüsistuste nähtude ja sümptomite ning aneemia suhtes (vt lõik 4.8). Iga ootamatu hemoglobiinisalduse või vererõhu languse korral tuleb otsida veritsuskohta.

Edoksabaani hüübimisvastast toimet ei saa standardsete laborianalüüsidega usaldusväärselt hinnata. Edoksabaani puhul ei ole spetsiaalset hüübimisvastast toimet tagasipööravat ainet saadaval (vt lõik 4.9).

Hemodialüüs edoksabaani kliirensit oluliselt ei suurenda (vt lõik 5.2).



## Eakad

Edoksabaani manustamisel eakatele patsientidele samaaegselt atsetüülsalitsüülhappega tuleb olla ettevaatlik võimaliku suurenenud veritsemisohu tõttu (vt lõik 4.5).

## Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens > 50...80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens < 30 ml/min, kuid dialüüsi ei saa) neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel suurenes plasma kõveraalne pindala AUC vastavalt 32%, 74% ja 72% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatega (annuse vähendamise kohta vt lõik 4.2).

Lõppstaadiumis neeruhaigusega või dialüüsi saavatel patsientidel ei ole Roteasi soovitatav kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### Neerufunktsioon mittevalvulaarse kodade virvenduse korral

Võrreldes edoksabaani hästi kohandatud varfariiniga, täheldati suundumust efektiivsuse vähenemisele kreatiniini kliirensi suurenedes (vt lõik 5.1 ENGAGE AF-TIMI 48 kohta ja täiendavaid andmeid E314 ja ETNA-AF-i kohta).

Edoksabaani võib kasutada mittevalvulaarse kodade virvendusega ja suure kreatiniini kliirensiga patsientidel alles pärast patsiendi individuaalse tromboemboolia- ja veritsemisriski hoolikat hindamist.

Neerufunktsiooni hindamine: kreatiniini kliirensit tuleb kontrollida ravi algul kõikidel patsientidel ning edaspidi vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.2).

## Maksakahjustus

Edoksabaani ei ole soovitatav kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Edoksabaani kasutamisel kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.2).

Patsiendid, kellel oli suurenenud maksaensüümide (ALAT/ASAT > 2 x normi ülempiirist) aktiivsus või üldbilirubiini sisaldus  $\geq 1,5$  x normi ülempiirist, jäeti kliinilistest uuringutest välja. Seetõttu tuleb olla edoksabaani kasutamisel sellel populatsioonil ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Enne edoksabaani kasutamise alustamist tuleb teha maksafunktsiooni analüüsid. Edoksabaani kasutamisel rohkem kui 1 aasta jooksul on soovitatav maksa näitajaid perioodiliselt jälgida.

## Katkestamine operatsiooni ja muude sekkumiste ajaks

Kui operatsioonil või muudel protseduuridel tekkiva veritsemisriski tõttu on vaja hüübimisvastane ravi katkestada, tuleb edoksabaani kasutamine niipea kui võimalik lõpetada, eelistatavalt vähemalt 24 tundi enne protseduuri.

Otsustamisel selle üle, kas protseduur tuleb edasi lükata kuni vähemalt 24 tunni möödumiseni edoksabaani viimasest annusest, tuleb suurenenud veritsemisohu hinnata võrdluses sekkumisvajaduse pakilisusega. Edoksabaani võtmist pärast kirurgilist või muud protseduuri tuleb uuesti alustada niipea, kui on saavutatud piisav hemolüüs, võttes arvesse, et edoksabaani hüübimisvastase ravitoime tekkimiseni kulub 1...2 tundi. Kui kirurgilise sekkumise ajal või pärast seda ei ole võimalik suukaudseid ravimeid võtta, tuleb kaaluda parenteraalse antikoagulandi manustamist ja seejärel üleminekut edoksabaani suukaudsele manustamisele üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2).

## Koostoime teiste hemostaasi mõjutavate ravimitega

Samaaegne hemostaasi mõjutavate ravimite kasutamine võib veritsemisriski suurendada. Nendeks on atsetüülsalitsüülhape, P2Y<sub>12</sub> trombotsüütide inhibiitorid, muud tromboosivastased ained,

fibrinolüütiline ravi, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d), serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d) ja krooniline MSPVA-de kasutamine (vt lõik 4.5).

#### Südameklapi proteesid ja mõõdukas või raske mitraalstenosis

Edoksabaani kasutamist mehaaniliste südameklappidega patsientidel, patsientidel esimese 3 kuu jooksul alates südameklapi bioproteesi paigaldamisest, koos kodade virvendusega või ilma ning mõõduka või raske mitraalstenosisiga patsientidel ei ole uuritud. Seepärast ei ole edoksabaani kasutamine neil patsientidel soovitatav.

#### Hemodünaamiliselt ebastabiilse KATE-ga patsiendid või trombolüüsi või kopsuarteri embolektoomiat vajavad patsiendid

Edoksabaani ei ole soovitatav kasutada alternatiivina fraktsioneerimata hepariinile kopsuarteri trombembooliaga patsientidel, kes on hemodünaamiliselt ebastabiilsed või kellele võidakse teha trombolüüs või kopsuarteri embolektoomia, sest edoksabaani ohutust ja efektiivsust neis kliinilistes olukordades ei ole tõestatud.

#### Aktiivse vähihaigusega patsiendid

Edoksabaani efektiivsus ja ohutus VTE raviks ja/või ennetamiseks aktiivse vähihaigusega patsientidel ei ole tõestatud.

#### Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

Otsese toimega suukaudseid antikoagulante (*direct acting oral anticoagulants*, DOAC), sealhulgas edoksabaan, ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tromboos ja kellel diagnoositakse antifosfolipiidsündroom. Eelkõige patsientidel, kelle kõik kolm näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) on positiivsed, võib ravi otsese toimega antikoagulantidega olla seotud korduva tromboosi juhtude suurema esinemissagedusega võrreldes K-vitamiini antagonistidega.

#### Laboratoorsed hüübimisparameetrid

Kuigi edoksabaaniga ravimine ei vaja rutiinset jälgimist, saab hüübimisvastast toimet hinnata kalibreeritud kvantitatiivse anti-faktor Xa (anti-FXa) analüüsiga, mis võib aidata saada infot eriolukorras kliiniliste otsuste tegemiseks, nt üleannustamise ja erakorralise operatsiooni puhul (vt ka lõik 5.2).

Edoksabaan suurendab Xa faktori (FXa) inhibeerimise tõttu standardsete hüübimistestide tulemusi, nt protrombiiniaega (PT), INR-i ja aktiveeritud osalist tromboplastiiniaega (aPTT). Terapeutilise annuse kasutamisel on nendes hüübimisanalüüsides täheldatud muutused siiski väikesed, väga varieeruvad ning ei ole kasulikud edoksabaani hüübimisvastase toime jälgimisel.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Edoksabaan imendub valdavalt seedetrakti ülaosas. Seega võivad mao tühjenemist ja soolte motiilsust suurendavad ravimid või haigusseisundid edoksabaani lahustamist ja imendumist vähendada.

#### P-gp inhibiitorid

Edoksabaan on väljavoolu transporteri P-gp substraat. Farmakokineetilistes uuringutes suurendas edoksabaani samaaegne manustamine P-gp inhibiitorite tsüklosporiini, dronedarooni, erütromütsiini, ketokonasooli, kinidiini või verapamiiliga edoksabaani kontsentratsioone plasmas. Edoksabaani samaaegseks kasutamiseks tsüklosporiini, dronedarooni, erütromütsiini või ketokonasooliga tuleb annust vähendada 30 mg-ni üks kord ööpäevas. Edoksabaani samaaegsel kasutamisel kinidiini,

verapamiili või amiodarooniga ei ole kliiniliste andmete põhjal annuse vähendamine vajalik (vt lõik 4.2).

Edoksabaani kasutamist koos teiste P-gp inhibiitoritega, sealhulgas inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) proteaasi inhibiitoritega, ei ole uuritud.

Samaaegsel kasutamisel järgmiste P-gp inhibiitoritega tuleb edoksabaani manustada 30 mg üks kord ööpäevas:

- *Tsüklosporiin*: 500 mg tsüklosporiini ühekordse annuse samaaegsel manustamisel 60 mg edoksabaani ühekordse annusega suurenesid edoksabaani AUC ja maksimaalne seerumikontsentratsioon ( $C_{max}$ ) vastavalt 73% ja 74%.
- *Dronedaron*: 400 mg dronedarooni samaaegsel manustamisel kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul 60 mg edoksabaani ühekordse annusega 5. päeval suurenesid edoksabaani AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 85% ja 46%.
- *Erütromütsiin*: 500 mg erütromütsiini samaaegsel manustamisel neli korda ööpäevas 8 päeva jooksul 60 mg edoksabaani ühekordse annusega 7. päeval suurenesid edoksabaani AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 85% ja 68%.
- *Ketokonasool*: 400 mg ketokonasooli samaaegsel manustamisel üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul 60 mg edoksabaani ühekordse annusega 4. päeval suurenesid edoksabaani AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 87% ja 89%.

Samaaegsel kasutamisel järgmiste P-gp inhibiitoritega on soovitatav edoksabaani manustada 60 mg üks kord ööpäevas:

- *Kinidiin*: 300 mg kinidiini samaaegsel manustamisel 1. ja 4. päeval üks kord ööpäevas ja 2. ja 3. päeval kolm korda ööpäevas 60 mg edoksabaani ühekordse annusega 3. päeval suurenesid vastavalt edoksabaani AUC 24 tunni jooksul 77% ja  $C_{max}$  85%.
- *Verapamiil*: 240 mg verapamiili samaaegsel manustamisel üks kord ööpäevas 11 päeva jooksul 60 mg edoksabaani ühekordse annusega 10. päeval suurenesid edoksabaani AUC ja  $C_{max}$  ligikaudu 53%.
- *Amiodaron*: 400 mg amiodarooni üks kord ööpäevas samaaegne manustamine 60 mg edoksabaaniga üks kord ööpäevas suurendas AUC-d 40% ja  $C_{max}$ -i 66%. Seda kliiniliselt oluliseks ei loetud. Mitmevalvulaarse kodade virvendusarütmia uuringus ENGAGE AF-TIMI 48 olid uuringus osalejate ohutuse ja efektiivsuse alased tulemused amiodarooni samaaegse kasutamisega ja ilma sarnased.

### P-gp indutseerijad

Edoksabaani manustamine koos P-gp indutseerija rifampitsiiniga põhjustas edoksabaani keskmise AUC vähenemist ja lühendas poolväärtusaega paralleelselt farmakodünaamiliste toimete võimaliku vähenemisega. Edoksabaani samaaegne kasutamine teiste P-gp indutseerijatega (nt fenütoin, karbamasepiin, fenobarbitaal või harilik naistepuna) võib samuti põhjustada edoksabaani plasmakontsentratsiooni vähenemist. Edoksabaani kasutamisel samaaegselt P-gp indutseerijatega tuleb olla ettevaatlik.

### P-gp substraadid

*Digoksiin*: 60 mg edoksabaani manustamine üks kord ööpäevas 1. kuni 14. päeval samaaegselt 0,25 mg digoksiini korduvate ööpäevaste annustega kaks korda ööpäevas (8. ja 9. päeval) ja 0,25 mg üks kord ööpäevas (10. kuni 14. päeval) suurendas edoksabaani  $C_{max}$ -i 17%, kuid tasakaalukontsentratsioonil AUC-le ega neerukliirensile mõju ei avaldanud. Edoksabaani mõju uurimisel digoksiini farmakokineetikale leiti, et digoksiini  $C_{max}$  suurenes ligikaudu 28% ja AUC 7%. Seda kliiniliselt oluliseks ei loetud. Edoksabaani manustamisel koos digoksiiniga ei ole annuse muutmine vajalik.

## Antikoagulandid, trombotsüütide vastased ained, MSPVA-d ja SSRI-d/SNRI-d

*Antikoagulandid:* edoksabaani samaaegne manustamine teiste hüübimisvastaste ainetega on vastunäidustatud veritsemisriski suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).

*Atsetüülsalitsüülhape:* atsetüülsalitsüülhape (100 mg või 325 mg) samaaegne manustamine edoksabaaniga pikendas veritsemisaega võrreldes kummagi ravimi eraldi kasutamisega. Suures annuses atsetüülsalitsüülhappe (325 mg) samaaegne manustamine suurendas edoksabaani  $C_{max}$ -i ja AUC-d tasakaalukontsentratsioonil vastavalt 35% ja 32%. Suures annuses atsetüülsalitsüülhappe (325 mg) korduv kasutamine samaaegselt edoksabaaniga ei ole soovitatav. Atsetüülsalitsüülhappe manustamine suuremates annustes kui 100 mg võib toimuda ainult meditsiinilise järelevalve all.

Kliinilistes uuringutes oli atsetüülsalitsüülhappe (väheses annuses  $\leq 100$  mg ööpäevas), teiste trombotsüütidevastaste ainete ja tienopüridiinide samaaegne kasutamine lubatud ja suurendas suuremaid verejookse ligikaudu 2-kordselt võrreldes nende mittesamaaegse kasutamisega, kuigi edoksabaani ja varfariini rühmas sarnasel määral (vt lõik 4.4). Väheses annuses atsetüülsalitsüülhappe ( $\leq 100$  mg) samaaegne kasutamine ei mõjutanud edoksabaani maksimaalset ega üldist kontsentratsiooni pärast ühekordset annust või tasakaalukontsentratsioonil. Edoksabaani võib manustada koos väheses annuses atsetüülsalitsüülhappega ( $\leq 100$  mg ööpäevas).

*Trombotsüütide inhibiitorid:* uuringus ENGAGE AF-TIMI 48 oli tienopüridiinide (nt klopidogreeli) monoterapia samaaegne kasutamine lubatud ja suurendas kliiniliselt olulist veritsemist, kuigi edoksabaani kasutamisel väiksema veritsemisriskiga võrreldes varfariiniga (vt lõik 4.4).

Edoksabaani kasutamisega koos kahe trombotsüütidevastase ravimiga või fibrinolüütiliste ainetega on väga vähe kogemusi.

*MSPVA-d:* naprokseeni samaaegne manustamine edoksabaaniga pikendas veritsemisaega võrreldes kummagi ravimi eraldi kasutamisega. Naprokseen edoksabaani  $C_{max}$ -i ja AUC-d ei mõjutanud. Kliinilistes uuringutes suurendas MSPVA-de samaaegne kasutamine kliiniliselt olulist veritsemist. MSPVA-de korduv samaaegne kasutamine edoksabaaniga ei ole soovitatav.

*SSRI-d/SNRI-d.* Nagu teiste antikoagulantide puhul, võib samaaegne kasutamine SSRI-de või SNRI-dega suurendada patsientidel verejooksu riski, kuna teadaolevalt mõjutavad need ained trombotsüüte (vt lõik 4.4).

### Edoksabaani toime teistele ravimitele

Edoksabaan suurendas samaaegselt manustatava digoksiini  $C_{max}$ -i 28%; AUC-d see aga ei mõjutanud. Edoksabaan kinidiini  $C_{max}$ -i ja AUC-d ei mõjutanud.

Edoksabaan vähendas samaaegselt manustatava verapamiili  $C_{max}$ -i ja AUC-d vastavalt 14% ja 16%.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal edoksabaaniga rasestumist vältima.

### Rasedus

Edoksabaani ohutus ja efektiivsus rasedatel ei ole tõestatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Edoksabaani võimaliku reproduktiioonitoksilisuse, sellele omase veritsemisriski ja tõestatult platsenta läbimise tõttu on Roteasi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

## Imetamine

Edoksabaani ohutus ja efektiivsus imetamise ajal ei ole tõestatud. Loomkatsete andmete kohaselt imendub edoksabaan rinnapiima. Seetõttu on Roteas vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada ravi / loobuda ravist.

## Fertiilsus

Toime hindamiseks inimeste fertiilsusele ei ole edoksabaaniga spetsiaalselt uuringuid läbi viidud. Uuringus toimeid isaste ja emaste rottide fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Roteas ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Edoksabaani ohutusprofiil põhineb kahel III faasi uuringul (21 105 mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsienti ja 8292 VTE-ga (SVT ja KATE) patsienti) ja turuletulekujärgsel kogemusel.

Kõige sagedamini teatatud edoksabaaniga seotud kõrvaltoimed on ninaverejooks (7,7%), hematuuria (6,9%) ja aneemia (5,3%).

Veritsemine võib tekkida mis tahes kohal ning olla raske või isegi surmaga lõppeda (vt lõik 4.4).

#### Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 3 on esitatud loetelu kahes keskses III faasi uuringus VTE-ga ja mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientidel mõlema näidustuse puhul kokku esinenud kõrvaltoimetest ja turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimed on MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi liigitatud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabel 3. Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia ja VTE korral esinenud kõrvaltoimete loetelu**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Aneemia	Sage
Trombotsütopeenia	Aeg-ajalt
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
Anafülaktiline reaktsioon	Harv
Allergiline turse	Harv
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Pearinglus	Sage
Peavalu	Sage
Koljusisene verejooks	Aeg-ajalt
Subarahnoidaalne verejooks	Harv
<b>Silma kahjustused</b>	
Silma side- ja kõvakesta verejooks	Aeg-ajalt
Silmasisene verejooks	Aeg-ajalt
<b>Südame häired</b>	
Perikardiaalne verejooks	Harv
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Muu verejooks	Aeg-ajalt
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Ninaverejooks	Sage
Hemoptüüs	Aeg-ajalt
<b>Seedetrakti häired</b>	
Kõhuvalu	Sage
Seedetrakti alaosa verejooks	Sage
Seedetrakti ülaosa verejooks	Sage
Suu/kõri verejooks	Sage
Iiveldus	Sage
Retroperitoneaalne verejooks	Harv
<b>Maksa- ja sapiteede häired</b>	
Vere bilirubiinisalduse tõus	Sage
Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt
Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>
<b>Naha ja nahaaluskoeh kahjustused</b>	
Naha pehmete kudede veritsemine	Sage
Lööve	Sage
Kihelus	Sage
Nögestõbi	Aeg-ajalt
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoeh kahjustused</b>	
Intramuskulaarne verejooks (kompartmendi sündroomita)	Harv
Liigesesisene verejooks	Harv
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Makroskoopiline hematuria / ureetra verejooks	Sage
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Tupeverejooks <sup>1</sup>	Sage
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Verejooks punktsioonikohal	Sage
<b>Uuringud</b>	
Maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded	Sage
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	
Verejooks operatsioonikohal	Aeg-ajalt
Subduraalne verejooks	Harv
Protseduuriga seotud verejooks	Harv

<sup>1</sup> Esinemissagedused põhinevad naiste populatsiooni kliinilistel uuringutel. Tupeverejookse esines sageli alla 50 aasta vanustel naistel, kuid üle 50 aasta vanustel naistel esines neid aeg-ajalt.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Hemorraagiline aneemia*

Farmakoloogilise toime mehhanismi tõttu võib edoksabaani kasutamist seostada varjatud või nähtava ükskõik millises koest või elundist tekkiva verejooksu riski suurenemisega, mis võib viia posthemorraagilise aneemia tekkeni. Tunnused, sümptomid ja raskusaste (sealhulgas surmaga lõppev) on erinevad ja sõltuvad verejooksu asukohast ja verejooksu ja/või aneemia määrast või ulatusest (vt lõik 4.9). Kliinilistes uuringutes esines pikaajalisel ravil edoksabaaniga sagedamini limaskestade verejookse (nt nina-, seedetrakti-, sugu-kuseteede verejooksu) ja aneemiat võrrelduna VKA-raviga. Seega lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele võib varjatud verejooksu kindlakstegemisel olla kasu ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsel määramisel, kui see on asjakohane. Veritsemisoht võib olla suurem teatavates patsiendirühmades, nt ravimata raske arteriaalse hüpertensiooniga ja/või samaaegselt hemostaasi mõjutavat ravi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4). Menstruaalverejooks võib olla tugevam ja/või pikemaajalisem. Hemorraagilised tüsistused võivad avalduda nõrkuse, kahvatusena, pearingluse, peavalu või seletamatu paistetuse, düspnoena ja teadmata põhjusega šokina. Edoksabaani kasutamisel on teada antud tõsisest verejooksust tingitud tüsistustest, nt kompartment-sündroom ja hüpoperfusioonist põhjustatud neerupuudulikkus. Seetõttu tuleb kõikide antikoagulantide saavate patsientide seisundi hindamisel arvestada hemorraagia võimalusega.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Edoksabaani üleannustamine võib põhjustada verejooksu. Üleannustamisjuhtudega on väga vähe kogemusi.

Edoksabaani farmakodünaamilisele toimele antagonistliku toimega spetsiaalne antidoot puudub.

Varajast aktiivsöe manustamist imendumise vähendamiseks võib kaaluda edoksabaani üleannustamise korral. See soovitus põhineb ravimite üleannustamise tavaravil ja kättesaadavatel andmetel sarnaste ühendite kohta, sest edoksabaani kliinilises programmis ei ole aktiivsöe kasutamist edoksabaani imendumise vähendamiseks spetsiaalselt uuritud.

### Verejooksu kontrollimine

Kui edoksabaani saaval patsiendil tekib veritsustüsistus, tuleb edoksabaani järgmise annuse võtmine edasi lükata või ravi katkestada, nagu sobivam on. Edoksabaani poolväärtusaeg on ligikaudu 10...14 tundi (vt lõik 5.2). Verejooksu kontrolli alla saamine tuleb korraldada individuaalselt vastavalt hemorraagia raskusastmele ja asukohale. Vajadusel võib kasutada asjakohast sümptomaatilist ravi, nt mehaanilist kompressiooni (nt tugeva epistaksise korral), kirurgilist hemostaasi koos verejooksu kontrollimise protseduuridega, vedelikuasendust ja hemodünaamilist toetusravi, veretoodete (erütrotsüütide preparaadid või värskest külmutatud plasma, sõltuvalt kaasnevast aneemiast või koagulopaatias) või trombotsüütide ülekannet.

Kui selliste meetmetega nagu vereülekanne või hemostaas ei õnnestu eluohtlikku verejooksu peatada, on 4 faktoriga protrombiinikompleksi kontsentradi manustamisega 50 RÜ/kg edoksabaani toimeid tagasi pööratud 30 minuti jooksul pärast infusiooni lõppu.

Võib kaaluda ka rekombinantse VIIa faktori (r-FVIIa) manustamise jätkamist. Kuid selle toote kasutamise kliinilised kogemused edoksabaani saavatel patsientidel on piiratud.

Suurte verejooksude korral tuleb võimalusel (spetsialisti olemasolu korral) kaaluda konsulteerimist koagulatsioonialase eksperdiga.

Protamiinsulfaat ja K-vitamiin ei mõjuta eeldatavasti edoksabaani antikoagulantset toimet.

Antifibrinolüütiliste ainete (traneksaanhape, aminokapronhape) kasutamise kogemus edoksabaani saavatel patsientidel puudub. Puudub teaduslik põhjendus süsteemsete hemostaatikumide (desmopressiin, aprotiniin) kasu kohta ja kogemus nende kasutamisest edoksabaani saavatel inimestel. Tõenäoliselt ei ole edoksabaan dialüüsiv, kuna ta seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised tromboosivastased ained, otsesed Xa faktori inhibiitorid;  
ATC-kood: B01AF03

#### Toimemehhanism

Edoksabaan on hüübimiskaskaadi lõplikul ühisel teel asuva seriini proteaasi Xa faktori väga selektiivne otsene ja pöörduv inhibiitor. Edoksabaan inhibeerib vaba Xa faktori ja protrombinaasi aktiivsust. Xa faktori inhibeerimine hüübimiskaskaadis vähendab trombiini genereerimist, pikendab hüübimisaega ja vähendab trombide moodustumise riski.



## Farmakodünaamilised toimed

Edoksabaani farmakodünaamilised toimed tekivad kiiresti, 1...2 tunni jooksul, mis vastab edoksabaani maksimaalsele kontsentratsioonile ( $C_{max}$ ). Anti-Xa faktori analüüsiga mõõdetud farmakodünaamilised toimed on prognoositavad ja kooskõlas edoksabaani annuse ja kontsentratsiooniga. FXa inhibeerimise tulemusena pikendab edoksabaan ka hüübimisaega näiteks protrombiinaja (PT) ja aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja (aPTT) analüüsides. Nende hüübimisanalüüside muutused eeldatava raviannusega on siiski väikesed, suuresti varieeruvad ning ei ole kasulikud edoksabaani hüübimisvastase toime jälgimisel.

### *Hüübimismarkerite toimed üleminekul rivaroksabaanilt, dabigatraanilt või apiksabaanilt edoksabaanile*

Kliinilise farmakoloogia uuringutes manustati tervetele uuringus osalejatele 20 mg rivaroksabaani üks kord ööpäevas, 150 mg dabigatraani kaks korda ööpäevas või 5 mg apiksabaani kaks korda ööpäevas ning seejärel ühekordse annusena 60 mg edoksabaani 4. päeval. Mõõdeti toimet protrombiinajale (PT) ja muudele hüübimise biomarkeritele (nt anti-FXa, aPTT). Pärast üleminekut edoksabaanile 4. päeval oli PT samal tasemel rivaroksabaani ja apiksabaani kasutamise 3. päeval. Dabigatraani puhul täheldati aPTT suuremat aktiivsust pärast edoksabaani manustamist dabigatraanravi järel võrreldes tasemega pärast ainult edoksabaani kasutamist. Selle põhjuseks loetakse dabigatraanravi ülekanduvat toimet, kuid see ei pikendanud veritsemisaega.

Nende andmete põhjal võib neilt antikoagulantidelt edoksabaani kasutamisele üleminekul alustada edoksabaani esimese annusega eelmise antikoagulandi annuse ettenähtud ajal (vt lõik 4.2).

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

### *Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine*

Edoksabaani kliiniline programm kodade virvendusarütmia raviks koostati edoksabaani kahe annuserühma efektiivsuse ja ohutuse tõestamiseks võrreldes varfariiniga insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia uuringus osalejatel, kellel oli mõõdukas kuni kõrge insuldi ja süsteemsete emboolianähtude tekkimise risk.

Kesktes uuringus ENGAGE AF-TIMI 48 (sündmusjuhitav III faasi mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, topelt-imiteeritud paralleelrühmadega uuring) randomiseeriti 21 105 uuringus osalejat, kelle keskmine südame paispuudulikkuse, hüpertensiooni, vanuse  $\geq 75$ , melliitdiabeedi, insuldi (CHADS<sub>2</sub>) skoor oli 2,8, rühmadesse, kellele manustati kas 30 mg edoksabaani üks kord ööpäevas või 60 mg edoksabaani üks kord ööpäevas või varfariini. Mõlemas edoksabaani ravirühmas vähendati uuringus osalejate annust poole võrra ühe või mitme järgmise kliinilise teguri korral: mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min), vähene kehmass ( $\leq 60$  kg) või teatavate P-gp inhibiitorite (verapamiil, kinidiin, dronedaroon) samaaegne kasutamine.

Esmane efektiivsusega seotud tulemusnäitaja oli insuldi ja süsteemsete emboolianähtude liittulemusnäitaja. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid: insuldist, süsteemsest embooliast ja südame-veresoonkonna haigustest põhjustatud suremuse liittulemusnäitaja; oluline südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoime, mis on surmaga mittelõppenud müokardiinfarkti, surmaga mittelõppenud insuldi, surmaga mittelõppenud süsteemse emboolia ja südame-veresoonkonnaga seotud või verejooksust põhjustatud surma liittulemusnäitaja; insuldist, süsteemsest embooliast põhjustatud ja kõikidel põhjustel suremuse liittulemusnäitaja.

Edoksabaani 60 mg ja 30 mg ravirühmades oli uuringuravimi kasutamise mediaanne kestus 2,5 aastat. Edoksabaani 60 mg ja 30 mg ravirühmades oli uuringu järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 aastat. Mediaanne kestus uuringus osalejate kasutamisaastate arvestuses oli 60 mg ja 30 mg ravirühmas vastavalt 15 471 ja 15 840; ja järelkontrolli kestus uuringus osalejate kasutamisaastate arvestuses oli 60 mg ja 30 mg ravirühmas vastavalt 19 191 ja 19 216.

Varfariini rühmas oli mediaanne aeg terapeutilises vahemikus (INR 2,0 kuni 3,0) 68,4%.

Efektiivsuse põhianalüüsi eesmärk oli näidata edoksabaani mittehalvemust varfariiniga võrreldes muudetud ravikavatsuslikus (*modified intention to treat*, mITT) populatsioonis ravi ajal või 3 päeva jooksul pärast viimase annuse võtmist tekkinud esimese insuldi või süsteemse emboolia korral. 60 mg edoksabaani ei olnud insuldi või süsteemse embooliaga seotud efektiivsuse esmase tulemusnäitaja osas varfariinist halvem (riskisuhte 97,5% usaldusvahemiku ülempiir oli allpool eelnevalt kehtestatud mittehalvemuse varu 1,38) (tabel 4).

**Tabel 4. Insuldi ja süsteemse emboolia juhtumid uuringus ENGAGE AF-TIMI 48 (muudetud ravikavatsuslik populatsioon, ravi ajal)**

<b>Esmane tulemusnäitaja</b>	<b>Edoksabaan 60 mg (vähendatud annus 30 mg) (N = 7012)</b>	<b>Varfariin (N = 7012)</b>
<b>Esimene insult / süsteemne emboolia<sup>a</sup></b>		
n	182	232
Nähu sagedus (% aastas) <sup>b</sup>	1,18	1,50
Riskitiheduste suhe (97,5% usaldusvahemik)	0,79 (0,63; 0,99)	
Mittehalvemuse p-väärtus <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Esimene isheemiline insult</b>		
n	135	144
Nähu sagedus (% aastas) <sup>b</sup>	0,87	0,93
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,94 (0,75; 1,19)	
<b>Esimene hemorraagiline insult</b>		
n	40	76
Nähu sagedus (% aastas) <sup>b</sup>	0,26	0,49
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,53 (0,36; 0,78)	
<b>Esimene süsteemne emboolia</b>		
n (% aastas) <sup>a</sup>	8 (0,05)	13 (0,08)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,62 (0,26; 1,50)	

Lühendid: n = nähtude arv, N = uuringus osalejate arv ravikavatsuslikus populatsioonis.

<sup>a</sup> Uuringus osaleja võib sisalduda mitmel real.

<sup>b</sup> Nähu sagedus (% aastas) on arvatud nähtude arvuna uuringus osalejate kasutamisaastate arvestuse kohta.

<sup>c</sup> Kahepoolne p-väärtus põhineb mittehalvemuse varul 1,38.

Kogu uuringuperioodil tekkis ravikavatsuslikus populatsioonis (paremust näitav analüüsikogum) kinnitust leidnud insult või süsteemne emboolia 60 mg edoksabaani ravirühmas 296 uuringus osalejal (1,57% aastas) ja varfariini rühmas 337 uuringus osalejal (1,80% aastas). Varfariiniga ravitud uuringus osalejatega võrreldes oli 60 mg edoksabaani ravirühmas riskitiheduste suhe 0,87 (99% usaldusvahemik: 0,71; 1,07, p < 0,08 paremuse suhtes).

Alarühmade analüüsides oli uuringu ENGAGE AF-TIMI 48 60 mg ravirühma kuuluvatel uuringus osalejatel, kelle annus oli vähendatud 30 mg-ni (kehamass ≤ 60 kg, mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus või P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine), nähtude esinemissagedus: esmase tulemusnäitaja puhul 2,29% aastas võrreldes nähtude esinemissagedusega 2,66% aastas varfariini rühma vastavatel uuringus osalejatel [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,86 (0,66; 1,13)].

Eelnevalt määratletud põhilistes alarühmades (vajaduse korral annuse vähendamisega), sealhulgas vanuse, kehamassi, soo, neerufunktsiooni seisundi, varem esinenud insuldi või transitoorse isheemilise

ataki, diabeedi ja P-gp inhibiitorite järgi saadud efektiivsusega seotud tulemused olid üldiselt kooskõlas uuringus uuritud üldisel populatsioonil esmase efektiivsuse osas saavutatud tulemustega.

Uuringukeskustes, kus varfariini INR oli terapeutilises vahemikus (INR TTR) keskmiselt lühemat aega, oli esmase tulemusnäitaja riskitiheduste suhe (60 mg edoksabaan vs varfariin) 0,73...0,80 kolmes madalaimas kvartiilis (INR TTR  $\leq$  57,7% kuni  $\leq$  73,9%). Uuringukeskustes, kus varfariinravi andis kõige paremaid tulemusi, oli see 1,07 (4. kvartiil, kus  $>$  73,9% INR väärtustest olid terapeutilises vahemikus).

Edoksabaani ja varfariini vahel tekkisid statistiliselt olulised koostoimed uuringu põhitulemusele (insult / süsteemne emboolia) ja neerufunktsioonile (p-väärtus 0,0042; mITT, kogu uuringuperiood).

Tabelis 5 on näidatud isheemiliste insultide / süsteemse emboolia esinemissagedus kreatiniini kliirensi kategooriate järgi mittevalvulaarse kodade virvendusega patsientidel uuringus ENGAGE AF-TIMI 48. Mõlemas ravirühmas kreatiniini kliirensi suurenedes nende nähtude esinemissagedus vähenes.

**Tabel 5. Isheemiliste insultide / süsteemse emboolia juhtude arv kreatiniini kliirensi kategooriate järgi uuringu ENGAGE AF-TIMI 48 muudetud ravikavatsuslikus analüüsi kogumis kogu uuringuperioodil**

Kreatiniini kliirensi alarühm (ml/min)	Edoksabaan 60 mg (N = 7012)			Varfariin (N = 7012)			Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)
	n	Juhtude arv	Juhtude esinemis sagedus (% aastas)	n	Juhtude arv	Juhtude esinemis sagedus (% aastas)	
$\geq 30$ kuni $\leq 50$	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
$> 50$ kuni $\leq 70$	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
$> 70$ kuni $\leq 90$	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
$> 90$ kuni $\leq 110$	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
$> 110$ kuni $\leq 130$	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
$> 130$	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Lühendid: N = uuringus osalejate arv muudetud ravikavatsuslikus populatsioonis kogu uuringuperioodil; n = patsientide arv alarühmas

\*Riskitiheduste suhet ei arvatud, kui juhtude arv ühes ravirühmas oli  $<$  5.

Neerufunktsiooni alarühmades olid tulemused teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate osas kooskõlas tulemustega esmase tulemusnäitaja osas.

Paremust analüüsiti ravikavatsuslikul populatsioonil üldisel uuringuperioodil.

Edoksabaani 60 mg ravirühmas esines insulti ja süsteemset embooliat vähemal uuringus osalejatel kui varfariini rühmas (vastavalt 1,57% ja 1,80% aastas) riskisuhtega 0,87 (99% usaldusvahemik: 0,71, 1,07,  $p = 0,0807$  paremus suhtes).

Eelnevalt määratletud liittulemusnäitajad edoksabaani 60 mg ravirühma võrdlemiseks varfariini kasutamise: insuldist, süsteemsest embooliast ja südame-veresoonkonna haigustest põhjustatud suremuse riskitiheduste suhe (99% usaldusvahemik) oli 0,87 (0,76; 0,99), olulise südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoime puhul 0,89 (0,78; 1,00) ning insuldist, süsteemsest embooliast põhjustatud ja kõikidel põhjustel suremuse puhul 0,90 (0,80; 1,01).

Tulemused kõikidel põhjustel suremuse osas (lahendatud surmajuhtumid) uuringus ENGAGE AF-TIMI 48 olid 769 (3,99% aastas) 60 mg edoksabaani võtnud uuringus osalejatel (vähendatud annusega

30 mg) võrreldes 836-ga (4,35% aastas) varfariini puhul [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,91 (0,83; 1,01)].

Suremus kõikidel põhjustel (hinnatud surmajuhtumid) neerufunktsiooni alarühmade järgi (edoksabaan vs varfariin): kreatiniini kliirens 30 kuni  $\leq$  50 ml/min [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,81 (0,68; 0,97)]; kreatiniini kliirens  $>$  50 kuni  $<$  80 ml/min [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,87 (0,75; 1,02)]; kreatiniini kliirens  $\geq$  80 ml/min [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 1,15 (0,95; 1,40)].

60 mg edoksabaani (vähendatud annusega 30 mg) kasutamisel oli südame-veresoonkonna haigustesse suremus esinemissagedus väiksem kui varfariini kasutamisel [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,86 (0,77; 0,97)].

Hinnatud efektiivsuse andmed suremuse osas südame-veresoonkonna haiguste tagajärjel neerufunktsiooni alarühmade järgi (edoksabaan vs varfariin): kreatiniini kliirens 30 kuni  $\leq$  50 ml/min [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,80 (0,65; 0,99)]; kreatiniini kliirens  $>$  50 kuni  $<$  80 ml/min [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,75 (0,62; 0,90)]; kreatiniini kliirens  $\geq$  80 ml/min [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 1,16 (0,92; 1,46)].

Esmane ohutusalanane tulemusnäitaja oli suur verejooks.

Edoksabaani 60 mg ravirühmas vähenes risk oluliselt võrreldes varfariini rühmaga suurema verejooksu (vastavalt 2,75% ja 3,43% aastas) [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,80 (0,71; 0,91);  $p = 0,0009$ ], koljusisese verejooksu (vastavalt 0,39% ja 0,85% aastas) [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,47 (0,34; 0,63);  $p < 0,0001$ ] ja muud tüüpi verejooksude osas (tabel 6).

Ka surmaga lõppenud verejooksude vähenemine oli edoksabaani 60 mg ravirühmas oluline võrreldes varfariini rühmaga (0,21% ja 0,38%) [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,55 (0,36; 0,84);  $p = 0,0059$  paremuse suhtes], eelkõige surmaga lõppevate koljusiseste verejooksude vähenemise osas [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,58 (0,35; 0,95);  $p = 0,0312$ ].

**Tabel 6. Veritsemisnähud uuringus ENGAGE AF-TIMI 48 – raviage se ohutuse analüüs**

	<b>Edoksabaan 60 mg (vähendatud annusega 30 mg) (N = 7012)</b>	<b>Varfariin (N = 7012)</b>
<b>Suurem verejooks</b>		
n	418	524
Nähu sagedus (% aastas) <sup>a</sup>	2,75	3,43
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-väärtus	0,0009	
<b>Koljusisene verejooks<sup>b</sup></b>		
n	61	132
Nähu sagedus (% aastas) <sup>a</sup>	0,39	0,85
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,47 (0,34; 0,63)	
<b>Surmaga lõppenud verejooks</b>		
n	32	59
Nähu sagedus (% aastas) <sup>a</sup>	0,21	0,38
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,55 (0,36; 0,84)	
<b>Kliiniliselt oluline väiksem verejooks</b>		
n	1214	1396
Nähu sagedus (% aastas) <sup>a</sup>	8,67	10,15
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,86 (0,80; 0,93)	
<b>Igasugune kinnitust leidnud verejooks<sup>c</sup></b>		
n	1865	2114
Nähu sagedus (% aastas) <sup>a</sup>	14,15	16,40
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,87 (0,82; 0,92)	

Lühendid: n = nähtudega uuringus osalejate arv, N = uuringus osalejate arv ohutusalases populatsioonis.

<sup>a</sup> Nähu sagedus (% aastas) on arvatud nähtude arvuna uuringus osalejate kasutamisaastate arvestuse kohta.

<sup>b</sup> Koljusisene verejooks hõlmab eelkõige hemorraagilist insulti, subarahnoidaalset verejooksu, epi-/subduraalset verejooksu ja isheemilist insulti olulise hemorraagilise transformatsiooniga. Hõlmab kõiki koljusiseseid verejookse, mis on elektroonilistel osalejate andmekaartidel (eCRF) esitatud kinnitust leidnud lahendatud aju veresoonekonna ja mittekoljusisesed verejooksud.

<sup>c</sup> Kinnitust leidnud verejooksud hõlmavad lahendaja poolt kliiniliselt avaldunudena määratletud verejookse.

Märkus: uuringus osaleja võib kuuluda mitmesse alamkategoriasse, kui tal on esinenud nende kategooriate nähud. Analüüsis võetakse arvesse iga kategooria esimest nähtu.

Tabelites 7, 8 ja 9 on esitatud vastavalt suurte, surmaga lõppenud ja intrakraniaalsete verejooksude esinemissagedus mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaaga patsientidel uuringus ENGAGE AF-TIMI 48. Mõlemas ravirühmas kreatiniini kliirensi suurenedes esinemissagedus vähenes.

**Tabel 7. Suurte verejooksude arv kreatiniini kliirensi kategooriate järgi uuringu ENGAGE AF-TIMI 48 ohutusanalüüsis ravi ajal<sup>a</sup>**

Kreatiniini kliirensi alarühm (ml/min)	Edoksabaan 60 mg (N = 7012)			Varfariin (N = 7012)			Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)
	n	Juhtude arv	Juhtude esinemis sagedus (% aastas)	n	Juhtude arv	Juhtude esinemis sagedus (% aastas)	
≥ 30 kuni ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 kuni ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 kuni ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 kuni ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 kuni ≤ 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)

**Tabel 8. Surmaga lõppenud verejooksude arv kreatiniini kliirensi kategooriate järgi uuringu ENGAGE AF-TIMI 48 ohutusanalüüsis ravi ajal<sup>a</sup>**

Kreatiniini kliirensi alarühm (ml/min)	Edoksabaan 60 mg (N = 7012)			Varfariin (N = 7012)			Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)
	n	Juhtude arv	Juhtude esinemis sagedus (% aastas)	n	Juhtude arv	Juhtude esinemis sagedus (% aastas)	
≥ 30 kuni ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 kuni ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 kuni ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 kuni ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 kuni ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

**Tabel 9. Intrakraniaalsete verejooksude arv kreatiniini kliirensi kategooriate järgi uuringu ENGAGE AF-TIMI 48 ohutusanalüüsis ravi ajal<sup>a</sup>**

Kreatiniini kliirensi alarühm (ml/min)	Edoksabaan 60 mg (N = 7012)			Varfariin (N = 7012)			Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)
	n	Juhtude arv	Juhtude esinemis sagedus (% aastas)	n	Juhtude arv	Juhtude esinemis sagedus (% aastas)	
≥ 30 kuni ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 kuni ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 kuni ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 kuni ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 kuni ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Lühendid: N = uuringus osalejate arv muudetud ravikavatsuslikus populatsioonis kogu uuringuperioodil, n = patsientide arv alarühmas

\*Riskitiheduste suhet ei arvatatud, kui juhtude arv ühes ravirühmas oli < 5.

<sup>a</sup> Ravi ajal: aeg uuringuravimi esimesest annusest viimase annuseni, pluss 3 päeva.

Alarühmade analüüsidest tekkis uuringu ENGAGE AF-TIMI 48 60 mg ravirühma kuuluvatel uuringus osalejatel, kelle annus oli vähendatud 30 mg-ni kehamassi ≤ 60 kg, mõõduka neerufunktsiooni kahjustuse või P-gp inhibiitorite samaaegse kasutamise tõttu, suurem verejooks 104-l (3,05% aastas) edoksabaani 30 mg vähendatud annusega uuringus osalejal ja 166-l (4,85% aastas) vähendatud varfariinannusega uuringus osalejal [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,63 (0,50; 0,81)].

Uuringus ENGAGE AF-TIMI 48 paranes puhas kliiniline tulemus (esimese insuldi, süsteemse emboolia, suurema verejooksu või kõikidel põhjustel suremuse osas: ravikavatsuslik populatsioon, uuringuperioodil kokku) oluliselt edoksabaani kasuks, riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024, kui võrreldi edoksabaani 60 mg ravirühma varfariiniga.

#### *SVT ravi, KATE ravi ning korduva SVT ja KATE (VTE) ennetamine*

Edoksabaani kliiniline programm VTE raviks koostati edoksabaani efektiivsuse ja ohutuse tõestamiseks SVT ja KATE raviks ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks.

Keskmes uuringus Hokusai-VTE randomiseeriti 8292 uuringus osalejat esmase hepariinravi saamiseks (enoksapariin või fraktsioneerimata hepariin), millele järgnes ravi edoksabaani 60 mg-ga üks kord ööpäevas või võrdlusravimiga. Võrdlusravimi rühmas said uuringus osalejad esmast hepariinravi samaaegselt varfariiniga, mis oli tiitritud siht-INR-ini 2,0 kuni 3,0 ja millele järgnes ravi ainult varfariiniga. Ravi kestus oli 3 kuust 12 kuuni olenevalt uurija otsusest patsiendi kliinilise seisundi näitajaid arvestades.

Enamik edoksabaaniga ravitud patsientidest olid euroopiidsest rassist (69,6%) ja asiaadid (21,0%), 3,8% olid mustanahalised ja 5,3% muudest rassidest.

Ravi kestus oli vähemalt 3 kuud 3718 (91,6%) edoksabaani rühma uuringus osalejal võrreldes 3727 (91,4%) uuringus osalejaga varfariini rühmas; vähemalt 6 kuud 3495 (86,1%) edoksabaani rühma uuringus osalejal võrreldes 3491 (85,6%) uuringus osalejaga varfariini rühmas ja 12 kuud 1643 (40,5%) edoksabaani rühma uuringus osalejal võrreldes 1659 (40,4%) uuringus osalejaga varfariini rühmas.

Esmane efektiivsusega seotud tulemusnäitaja oli sümptomaatilise VTE kordumine, mida määratleti korduva sümptomaatilise SVT, surmaga mittelõppenud sümptomaatilise KATE ja surmaga lõppenud KATE liittulemusnäitajana uuringus osalejatel 12-kuulisel uuringuperioodil. Teised efektiivsusega seotud tulemusnäitajad olid muu hulgas korduva VTE ja kõikidel põhjustel suremuse kliiniline liittulemusnäitaja.

30 mg edoksabaani üks kord ööpäevas kasutati ühe või mitme järgmise kliinilise teguriga uuringus osalejatel: mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min), vähene kehamass ( $\leq 60$  kg) või teatavate P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine.

Uuringus Hokusai-VTE (tabel 10) tõestati edoksabaani mittehalvemust varfariinist esmase efektiivsuse tulemusnäitaja, korduva VTE osas, mida esines edoksabaani rühmas 130 uuringus osalejal 4118-st (3,2%) võrreldes 146-ga 4122 uuringus osalejast (3,5%) varfariini rühmas [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,89, (0,70; 1,13)  $p < 0,0001$  mittehalvemuse osas]. Varfariini rühmas oli mediaanne aeg terapeutilises vahemikus (INR 2,0 kuni 3,0) 65,6%. KATE-ga (SVT-ga või ilma) uuringus osalejatest oli 47-l (2,8%) edoksabaani rühmas ja 65-l (3,9%) varfariini rühmas korduv VTE [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,73 (0,50; 1,06)].

**Tabel 10. Uuringu Hokusai-VTE efektiivsusega seotud tulemused – muudetud ravikavatsuslik populatsioon, kogu uuringuperiood**

Esmane tulemusnäitaja <sup>a</sup>	Edoksabaan 60 mg (vähendatud annusega 30 mg) (N = 4118)	Varfariin (N = 4122)	Edoksabaan vs varfariin Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) <sup>b</sup> , p-väärtus <sup>c</sup>
Kõik uuringus osalejad sümptomaatilise korduva VTE- ga, <sup>c</sup> n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-väärtus < 0,0001 (mittehalvemus)
KATE SVT-ga või ilma	73 (1,8)	83 (2,0)	
Surmaga lõppenud KATE / surm, mille puhul ei saa välistada KATE-d	24 (0,6)	24 (0,6)	
Surmaga mittelõppenud KATE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Ainult SVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Lühendid: N = uuringus osalejate arv uuringuplaanile vastavas populatsioonis; n = nähtude arv; SVT = süvaveenitromboos; KATE = kopsuarterite trombemboolia; VTE = veenide trombemboolia

<sup>a</sup> Efektiivsusega seotud esmane tulemusnäitaja: sümptomaatiline korduv VTE (s.t SVT, surmaga mittelõppenud KATE ja surmaga lõppenud KATE liittulemusnäitaja).

<sup>b</sup> Riskisuhte kahepoolne usaldusvahemik põhineb Coxi võrdeliste riskide regressioonimudelil, milles kaasmuutujad on ravi ja järgmised randomiseerimise stratifitseerimistegurid: diagnoos ravi algul (KATE koos SVT-ga või ilma, ainult SVT), ravieelsed riskitegurid (ajutised tegurid, kõik muud) ja 30 mg edoksabaani / edoksabaani platseebo annuse vajadus randomiseerimisel (jah/ei).

<sup>c</sup> Eelnevalt kehtestatud mittehalvemuse varu p-väärtus on 1,5.

Uuringus osalejatest, kelle annust vähendati 30 mg-ni (põhiliselt vähese kehamassi või neerufunktsiooni tõttu), tekkis 15-l (2,1%) edoksabaani rühmas ja 22-l (3,1%) varfariini rühmas korduv VTE [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,69 (0,36; 1,34)].

Teisene liittulemusnäitaja, mis koosnes korduvast VTE-st ja kõikidel põhjustel suremusest, esines 138 uuringus osalejal (3,4%) edoksabaani rühmas ja 158 uuringus osalejal (3,9%) varfariini rühmas [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,87 (0,70; 1,10)].



Tulemused kõikidel põhjustel suremuse osas (lahendatud surmajuhtumid) uuringus Hokusai-VTE olid 136 (3,3%) juhtumit 60 mg edoksabaani (vähendatud 30 mg) kasutanud uuringus osalejatel võrreldes 130-ga (3,2%) varfariini puhul.

KATE-ga uuringus osalejate eelnevalt määratletud alarühma analüüsis leiti vastavalt 447 (30,6%) ja 483 (32,2%) edoksabaani ja varfariiniga ravitud uuringus osalejal olevat KATE ja B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-terminaalne fragment (NT-proBNP)  $\geq 500$  pg/ml. Esmane efektiivsusega seotud tulemusnäitaja esines vastavalt 14 (3,1%) ja 30 (6,2%) edoksabaani ja varfariini kasutanud uuringus osalejal [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,50 (0,26; 0,94)].

Eelnevalt määratletud põhilistes alarühmades (vajaduse korral annuse vähendamisega), sealhulgas vanuse, kehamassi, soo ja neerufunktsiooni seisundi järgi saadud efektiivsusega seotud tulemused olid kooskõlas uuringus uuritud üldisel populatsioonil esmase efektiivsuse osas saavutatud tulemustega.

Esmane ohutusalaane tulemusnäitaja oli kliiniliselt oluline verejooks (suurem või kliiniliselt oluline väiksem verejooks).

Tabelis 11 on kokkuvõtlikult esitatud ohutuse analüüsikogumis esile toodud kindlaksmääratud veritsemisjuhud ravi ajal.

Esmase ohutuse tulemusnäitaja kliiniliselt olulise veritsemise (suurema verejooksu või kliiniliselt olulise väiksema verejooksu liittulemusnäitaja) osas vähenes risk oluliselt rohkem edoksabaani rühmas võrreldes varfariini kasutamisega, seda esines 349 uuringus osalejal 4118-st (8,5%) edoksabaani rühmas ja 423 uuringus osalejal 4122-st (10,3%) varfariini rühmas [riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik): 0,81 (0,71; 0,94);  $p = 0,004$  paremuse osas].

**Tabel 11. Veritsemisnähud uuringus Hokusai-VTE – ohutusanalüüs ravi ajal<sup>a</sup>**

	<b>Edoksabaan 60 mg (vähendatud annusega 30 mg) (N = 4118)</b>	<b>Varfariin (N = 4122)</b>
<b>Kliiniliselt oluline verejooks</b> (suurem ja kliiniliselt oluline väiksem verejooks), <sup>b</sup> n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-väärtus	0,004 (paremuse osas)	
<b>Suurem verejooks n (%)</b>		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,84 (0,59; 1,21)	
Surmaga lõppenud koljusisene verejooks	0	6 (0,1)
Surmaga mittelõppenud koljusisene verejooks	5 (0,1)	12 (0,3)
<b>Kliiniliselt oluline väiksem verejooks</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,80 (0,68; 0,93)	
<b>Igasugune verejooks</b>		
n	895 (21,7)	1056 (25,6)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,82 (0,75; 0,90)	

Lühendid: N = uuringus osalejate arv ohutusalasest populatsioonis; n = nähtude arv

<sup>a</sup> Raviperiood: aeg uuringuravimi esimesest annusest viimase annuseni pluss 3 päeva.

<sup>b</sup> Esmane ohutusala tulemusnäitaja: kliiniliselt oluline verejooks (suurema verejooksu või kliiniliselt olulise väiksema verejooksu liitumusnäitaja).

Alarühmade analüüsid tekkis uuringus Hokusai-VTE uuringus osalejatel, kelle annus oli vähendatud 30 mg-ni kehamassi  $\leq 60$  kg, mõõduka neerufunktsiooni kahjustuse või P-gp inhibiitorite samaaegse kasutamise tõttu, suurem verejooks või kliiniliselt oluline väiksem verejooks 58-l (7,9%) 30 mg edoksabaani vähendatud annusega uuringus osalejal ja 92-l (12,8%) varfariini kasutanud uuringus osalejal [riskitiheduste suhe (95%): 0,62 (0,44; 0,86)].

Uuringus Hokusai-VTE oli edoksabaani võrdlemisel varfariiniga puhta kliinilise tulemuse (korduv VTE, suurem verejooks või suremus kõikidel põhjustel: muudetud ravikavatsuslik populatsioon, uuringuperioodil kokku) riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) 1,00 (0,85; 1,18).

*Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusega ja suure kreatiniini kliirensiga patsientidel (kreatiniini kliirens > 100 ml/min)*

607 mittevalvulaarse kodade virvendusega patsiendil, kellel on suur kreatiniini kliirens (kreatiniini kliirens > 100 ml/min Cockcrofti-Gaulti võrrandi järgi), viidi läbi spetsiaalne randomiseeritud, topeltpime uuring (E314), mille põhieesmärk oli hinnata raviskeemi edoksabaani 60 mg üks kord ööpäevas farmakokineetikat/farmakodünaamikat võrreldes raviskeemiga 75 mg üks kord ööpäevas. Lisaks esmasele, farmakokineetika/farmakodünaamika tulemusnäitajale, hinnati uuringus kliinilisi tulemusnäitajaid insuldi ja verejooksu 12-kuulisel raviperioodil.

Edoksabaani annuse 75 mg üks kord ööpäevas kasutamisel suure kreatiniini kliirensiga alarühmas (> 100 ml/min) saavutati kontsentratsiooni ligikaudu 25% suurenemine võrreldes edoksabaani annusega 60 mg üks kord ööpäevas.

Insulti / mööduvat isheemilist atakki / süsteemse emboolia nähtu hõlmava, ekspertide rühma kindlaksmääratud liitlulemusnäitajaga uuringus osalejate arv oli piiratud ja selle hulka kuulus edoksabaani 60 mg rühmas 2 insuldi juhtu (0,7%; 95% usaldusvahemik: 0,1% kuni 2,4%) ja edoksabaani 75 mg rühmas 3 juhtu (1%; 95% usaldusvahemik: 0,2% kuni 2,9%). Ekspertide rühma kindlaksmääratud suuremaid verejooksujuhtumeid esines edoksabaani 60 mg rühmas 2 (0,7%; 95% usaldusvahemik: 0,1% kuni 2,4%) uuringus osalejal võrreldes 3 uuringus osalejaga (1,0%; 95% usaldusvahemik: 0,2% kuni 2,9%) edoksabaani 75 mg rühmas. Edoksabaani 60 mg rühmas esinenud 2 suuremast verejooksust üks tekkis kriitiliselt tähtsas piirkonnas/elundis (silmasisene) ja teine suurem verejooks oli lihasesisene verejooks. Edoksabaani 75 mg rühmas esinenud 3 suuremast verejooksust 2 tekkisid kriitiliselt tähtsas piirkonnas/elundis (ajusisene / 1 surmaga lõppenud) ja 1 verejooks tekkis seedetrakti ülaosas (eluohtlik). Edoksabaani 60 mg rühmas tekkis ka 9 (3%) kliiniliselt olulist väiksemat verejooksu ja edoksabaani 75 mg rühmas 7 (2,3%) kliiniliselt olulist väiksemat verejooksu.

Lisaks kliinilisele uuringule E314 viidi 10 Euroopa riigis läbi prospektiivne, rahvusvaheline, mitmekeskuseline, müügiloa saamise järgne vaatlusuring (ETNA-AF), millesse oli kaasatud 13 980 uuringus osalejat. Selles populatsioonis oli 1826 osalejal kreatiniini kliirens > 100 ml/min ja nad kasutasid edoksabaani 60 mg kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud annustamiskriteeriumitega. Isheemilise insuldi või süsteemse emboolia liitlulemusnäitaja esinemissagedused aastas olid 0,39% aastas ja suurema verejooksu juhtude esinemissagedus oli 0,73% aastas.

Võttes arvesse ENGAGE AF, E314 ja ETNA-AF-i koondandmeid, on mittevalvulaarse kodade virvenduse ja suure kreatiniini kliirensiga patsientidel, keda ravitakse edoksabaani 60 mg-ga, isheemilise insuldi / süsteemse emboolia eeldatav esinemissagedus aastas ≤ 1%. Annuse suurendamine mittevalvulaarse kodade virvenduse ja suure kreatiniini kliirensiga (> 100 ml/min) patsientidel ei kaitse eeldatavalt insuldi vastu paremini ning seda võib seostada kõrvaltoimete suurenemisega. Seega on edoksabaani 60 mg üks kord ööpäevas raviskeemi kasutamine neil patsientidel soovitatav pärast individuaalse trombemboolia- ja verejooksuriski hoolikat hindamist (vt lõik 4.4).

#### *Kardioversiooni vajavad patsiendid*

Mitmekeskuselises, prospektiivses, randomiseeritud, avatud uuringus tulemusnäitaja pimendatud hindamisega (ENSURE-AF) randomiseeriti (suukaudseid hüübimisvastaseid aineid varem mittekasutanud ja varem kasutanud) 2199 uuringus osalejat, kellel oli mittevalvulaarne kodade virvendus ja ette nähtud teha kardioversioon, edoksabaani 60 mg üks kord ööpäevas võrdlemiseks enoksapariini/varfariini kasutamisega INR-i hoidmiseks terapeutilises vahemikus 2,0...3,0 (randomiseeritud 1:1), keskmine aeg terapeutilises vahemikus oli varfariini kasutamisel 70,8%. Kokku 2149 uuringus osalejat raviti kas edoksabaaniga (N = 1067) või enoksapariini/varfariiniga (N = 1082). Edoksabaani ravirühmas manustati uuringus osalejatele 30 mg üks kord ööpäevas ühe või mitme järgmise kliinilise teguri olemasolul: möödukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min), väike kehakaal (≤ 60 kg) või samaaegne konkreetsete P-gp inhibiitorite kasutamine. Enamikule edoksabaani ja varfariini rühma uuringus osalejatest tehti kardioversioon (vastavalt 83,7% ja 78,9%) või taastus südamerütm iseeneslikult (vastavalt 6,6% ja 8,6%). Kardioversioon tehti TEE abil (3 päeva jooksul alustamisest) või tavapärase kardioversioonina (vähemalt 21-päevase eelraviga). Uuringus osalejate ravi jätkus 28 päeva pärast kardioversiooni.

Esmane efektiivsusega seotud tulemusnäitaja oli liitlulemusnäitaja, mis hõlmas kõiki insuldi, süsteemse emboolia ja müokardiinfarkti juhtumeid ning surmajuhtumeid südame-veresoonkonna haiguse tagajärjel. Edoksabaani rühmas (N = 1095) esines kokku 5 juhtumit (0,5%, 95% usaldusvahemik 0,15%...1,06%) ja varfariini rühmas (N = 1104) 11 (1,0%, 95% usaldusvahemik 0,50%...1,78%) juhtumit; šansside suhe oli 0,46 (95% usaldusvahemik 0,12...1,43); ravikavatsusliku populatsiooni analüüsikogum uuringuperioodi keskmise kogukestusega 66 päeva.

Esmane ohutusalaan tulemusnäitaja oli liitnäitaja, mis hõlmas suuremaid verejookse ja kliiniliselt olulisi väiksemaid verejookse. Edoksabaani rühmas (N = 1067) esines kokku 16 (1,5%, 95% usaldusvahemik 0,86%...2,42%) juhtu ja varfariini rühmas (N = 1082) 11 (1,0%, 95% usaldusvahemik 0,51%...1,81%) juhtu; šansside suhe 1,48 (95% usaldusvahemik 0,64...3,55); ohutuse analüüsikogum raviperioodil.

See uurimuslik uuring näitas suuremate verejooksude ja kliiniliselt oluliste väiksemate verejooksude ja trombembooliate vähest esinemissagedust neis kahes kardioversiooniga seotud ravirühmas.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada edoksabaaniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta arteriaalse tromboosi ennetamisel, trombemboolia ravis ja trombemboolia ennetamisel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Edoksabaan imendub maksimaalsete plasmakontsentratsioonide saavutamiseks 1...2 tunni jooksul. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 62%. Toit suurendab maksimaalset kontsentratsiooni varieeruv määral, kuid mõjutab üldist kontsentratsiooni minimaalselt. Edoksabaani manustati uuringutes ENGAGE AF-TIMI 48 ja Hokusai-VTE koos toiduga ja ilma. Edoksabaan on pH 6,0 või kõrgema taseme korral halvasti lahustuv. Samaaegne manustamine prootonpumba inhibiitoritega edoksabaani kontsentratsiooni oluliselt ei mõjutanud.

30 terve osalejaga uuringus olid keskmised AUC ja  $C_{max}$  väärtused 60 mg edoksabaani purustatud tableti manustamisel suu kaudu segatuna õunapüreega või nasogastraalse sondi kaudu pärast vees suspenderimist bioekvivalentsed terve tableti manustamisel saadud väärtustega. Edoksabaani eeldatavat annusega proportsionaalset farmakokineetilist profiili arvestades on selle uuringu tulemused biosaadavuse kohta tõenäoliselt kohaldatavad ka edoksabaani väiksemate annuste suhtes.

### Jaotumine

Dispositsioon on kahefaasiline. Keskmise jaotusmaht on 107 (19,9) l (standardhälve). *In vitro* seondub plasmavalkudega ligikaudu 55%. Edoksabaani annustamisel üks kord ööpäevas kliiniliselt olulist akumulatsiooni ei toimu (akumulatsiooni suhe 1,14). Tasakaalukontsentratsioonid saavutatakse 3 päeva jooksul.

### Biotransformatsioon

Plasmas sisaldub valdavalt edoksabaan muutumatul kujul. Edoksabaan metaboliseerub hüdroolüüsi (karboksüülesteraa 1 vahendusel), konjugatsiooni või oksüdatsiooni teel CYP3A4/5 toimel (< 10%). Edoksabaanil on kolm aktiivset metaboliiti, hüdroolüüsi tulemusena moodustuv valdav metaboliit (M-4) on aktiivne ja moodustab tervetel uuringus osalejatel vähem kui 10% lähteühendi kontsentratsioonist. Teiste metaboliitide kontsentratsioon on vähem kui 5%. Edoksabaan on väljavoolu transporteri P-glükoproteiini (P-gp) substraat, kuid mitte vastuvõtu transporterite, näiteks orgaaniliste anioonide transporteri polüpeptiid OATP1B1, orgaaniliste anioonide transporterite OAT1 või OAT3 või orgaaniliste kationide transporteri OCT2 substraat. Selle aktiivne metaboliit on OATP1B1 substraat.

### Eritumine

Tervetel uuringus osalejatel on hinnanguline kogukliirens 22 ( $\pm$ 3) l tunnis; 50% eritub renaalselt (11 l tunnis). Neerukliirens moodustab ligikaudu 35% manustatud annusest. Ülejäänud kliirensi moodustab metabolism ja eritumine sapiteede/soole kaudu. Suukaudse manustamise  $t_{1/2}$  on 10...14 tundi.

## Lineaarsus/mittelineaarsus

Edoksabaani farmakokineetika tervetel uuringus osalejatel annuste 15 mg kuni 60 mg puhul on ligikaudu annusega proportsionaalne.

## Erirühmad

### *Eakad*

Võttes arvesse neerufunktsiooni ja kehamassi, ei olnud mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia keskse III faasi uuringu (ENGAGE AF-TIMI 48) populatsiooni farmakokineetilises analüüsis vanusel täiendavat kliiniliselt olulist mõju edoksabaani farmakokineetikale.

### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Kerge (kreatiniini kliirens > 50...80 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens < 30 ml/min, kuid dialüüsi ei saa) neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel suurenes plasma AUC vastavalt 32%, 74% ja 72% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatega. Neerukahjustusega patsientidel metaboliitide profiil muutub ja aktiivseid metaboliite moodustub suuremal hulgal.

Edoksabaani plasmakontsentratsioon ja anti-FXa aktiivsus on omavahel lineaarses korrelatsioonis olenemata neerufunktsioonist.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega uuringus osalejatel, kes said peritoneaalset dialüüsi, oli üldine kontsentratsioon 93% kõrgem võrreldes tervete uuringus osalejatega.

Populatsiooni farmakokineetiline mudel näitab, et raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) patsientidel kontsentratsioon ligikaudu kahekordistub võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Allpool tabelis 12 on esitatud edoksabaani anti-FXa faktori aktiivsus olenevalt kreatiniini kliirensi kategooriast iga näidustuse puhul.

**Tabel 12. Edoksabaani anti-FXa aktiivsus olenevalt kreatiniini kliirensist**

Edoksabaani annus	Kreatiniini kliirens (ml/min)	Edoksabaani annusejärgne anti-FXa aktiivsus (RÜ/ml) <sup>1</sup>	Edoksabaani annuse-eelne anti-FXa aktiivsus (RÜ/ml) <sup>2</sup>
Mediaan [2,5...97,5% vahemik]			
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine: mittevalvulaarne kodade virvendus			
30 mg üks kord ööpäevas	≥ 30 kuni ≤ 50	2,92 [0,33...5,88]	0,53 [0,11...2,06]
60 mg üks kord ööpäevas*	> 50 kuni ≤ 70	4,52 [0,38...7,64]	0,83 [0,16...2,61]
	> 70 kuni ≤ 90	4,12 [0,19...7,55]	0,68 [0,05...2,33]
	> 90 kuni ≤ 110	3,82 [0,36...7,39]	0,60 [0,14...3,57]
	> 110 kuni ≤ 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]
SVT ravi, KATE ravi ning korduva SVT ja KATE (VTE) ennetamine			
30 mg üks kord ööpäevas	≥ 30 kuni ≤ 50	2,21 [0,14...4,47]	0,22 [0,00...1,09]
60 mg üks kord ööpäevas*	> 50 kuni ≤ 70	3,42 [0,19...6,13]	0,34 [0,00...3,10]
	> 70 kuni ≤ 90	2,97 [0,24...5,82]	0,24 [0,00...1,77]
	> 90 kuni ≤ 110	2,82 [0,14...5,31]	0,20 [0,00...2,52]
	> 110 kuni ≤ 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]

\* Annuse vähendamine tasemeni 30 mg väikese kehakaalu ≤ 60 kg korral või teatavate P-gp inhibiitorite samaaegsel kasutamisel

<sup>1</sup> Annusejärgne vastab C<sub>max</sub>-ile (annusejärgsed proovid võeti 1–3 tundi pärast edoksabaani manustamist)

<sup>2</sup> Annuse-eelne vastab C<sub>min</sub>-ile

Kuigi ravi ajal edoksabaaniga puudub vajadus jälgida rutiinselt, saab hüübimisvastast toimet hinnata kalibreeritud kvantitatiivse anti-faktor Xa analüüsiga, mis võib aidata saada infot kliiniliste otsuste tegemisel eriolukorras, nt üleannustamise ja erakorralise operatsiooni puhul (vt ka lõik 4.4).

4-tunnine hemodialüüs vähendas edoksabaani üldisi kontsentratsioone vähem kui 9%.

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Farmakokineetika ja farmakodünaamika kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel oli võrreldav neile vastava tervete kontrollrühmaga. Edoksabaani kasutamist raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud (vt lõik 4.2).

#### *Sugu*

Võttes arvesse kehamassi, ei olnud mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia keskse III faasi uuringu (ENGAGE AF-TIMI 48) populatsiooni farmakokineetilises analüüsis sool täiendavat kliiniliselt olulist mõju edoksabaani farmakokineetikale.

### *Rahvus*

Uuringu ENGAGE AF-TIMI 48 populatsiooni farmakokineetilises analüüsis olid maksimaalne ja üldine kontsentratsioon asiaatidest ja mitte-asiaatidest patsientidel võrreldavad.

### *Kehamass*

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia uuringu ENGAGE AF-TIMI 48 populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt suurenesid mediaanse väikese kehamassiga (55 kg) patsientidel  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 40% ja 13% võrreldes mediaanse suure kehamassiga (84 kg) patsientidega. III faasi kliinilistes uuringutes (nii mittevulvulaarse kodade virvendusarütmia kui ka VTE näidustustega) vähendati patsientidel kehamassiga  $\leq 60$  kg edoksabaani annust 50% ning selle efektiivsus ja veritsemist vähendav toime oli varfariiniga võrreldes sarnane.

### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

PT, INR, aPTT ja Xa faktori antikehad on edoksabaani kontsentratsioonidega lineaarses korrelatsioonis.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja fototoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

### Reproduktsoonitoksilisus

Edoksabaani kasutamisel suuremates annustes tekkis rottidel ja küülikutel tupeverejooks, kuid rottide reproduktiivsusele see mõju ei avaldanud.

Rottidel toimeid emas- ja isasloomade fertiilsusele ei täheldatud.

Loomade reproduktiooni uuringutes suurenes küülikutel sapipõie kõrvalekallete esinemissagedus annuste 200 mg/kg kasutamisel, mis on ligikaudu 65 korda suuremad inimese maksimaalsest soovitatavast annusest 60 mg ööpäevas, lähtudes kogu kehapinnast  $mg/m^2$  alusel. Rottidel tekkisid vastavalt annuste 300 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 49 korda suuremad inimese maksimaalsest soovitatavast annusest) ja küülikutel annuste 200 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 65 korda suuremad inimese maksimaalsest soovitatavast annusest) kasutamisel implantatsioonijärgsed tiinuse katkemised.

Edoksabaan eritus lakteerivate rottide piima.

### Keskkonnariski hindamine

Toimeaine edoksabaantosilaat on keskkonnas püsiv (juhiseid hävitamise kohta vt lõik 6.6).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mannitool (E421)  
Eelželatiniseeritud tärklis  
Krospovidoon (E1202)  
Hüdrosüpropüültselluloos (E463)  
Magneesiumstearaat (E470b)

## Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos (E464)  
Makrogool (8000)  
Titaandioksiid (E171)  
Talk (E553b)  
Karnaubavaha

### *Roteas 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)

### *Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Punane raudoksiid (E172)

### *Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Kollane raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

### Roteas 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülkloriid-/alumiiniumblistrid, mille karbis on 10 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Polüvinüülkloriidist/alumiiniumist perforeeritud üksikannusteks jaotatud blistrid karpides 10 x 1 õhukese polümeerikattega tablettidega.

### Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülkloriid-/alumiiniumblistrid, mille karbis on 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Polüvinüülkloriidist/alumiiniumist perforeeritud üksikannusteks jaotatud blistrid karpides 10 x 1, 50 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga.  
Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid polüpropüleenist keeratava korgiga, sisaldavad 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

### Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülkloriid-/alumiiniumblistrid, mille karbis on 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Polüvinüülkloriidist/alumiiniumist perforeeritud üksikannusteks jaotatud blistrid karpides 10 x 1, 50 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga.  
Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid polüpropüleenist keeratava korgiga, sisaldavad 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.



## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Roteas 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. aprill 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen, Bayern  
Saksamaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab enne Roteasi turule toomist igas liikmesriigis leppima riigi pädeva ametiasutusega kokku teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teabekanalid, levitamiskiisid ja programmi muud aspektid.

Teavitusprogrammi eesmärk on leevendada tõsiste veritsemiste või verejooksude riski Roteasiga ravitud patsientidel, tagades ravi määraja teadlikkuse ja andes juhiseid sobiva patsiendi valimiseks, õigeks annustamiseks ja riskide juhtimiseks.

Programmi eesmärk on ka tagada Roteasi määrata soovivate tervishoiutöötajate teadlikkus patsiendi hoiatuskaardist ning kaardi väljastamine ja tutvustamine kõikidele Roteasiga ravitavatele patsientidele.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus Roteas turule tuuakse, kõikide eeldatavalt Roteasi määravate tervishoiutöötajate varustamise järgmise teabematerjaliga:

- ravimi omaduste kokkuvõte
- ravi määraja juhend tervishoiutöötajatele
- patsiendi hoiatuskaart

Ravi määraja juhend tervishoiutöötajatele peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- asjakohane teave veritsemisohu kohta
- potentsiaalselt suurema veritsemisriskiga populatsiooni iseloomustus
- vastunäidustused
- soovitud annuse kohandamiseks suurema riskiga populatsioonidel, sealhulgas neeru- või maksakahjustusega, väikese kehakaaluga ja samaaegselt teatavaid P-gp inhibiitoreid kasutavatel patsientidel
- juhised üleminekuks ravilt ja ravile Roteasiga
- juhised operatsiooni või invasiivse protseduuri puhuks ja ravi ajutiseks katkestamiseks
- toimimine üleannustamise ja verejooksude korral
- hüübimisanalüüside kasutamine ja tõlgendamine
- kõikide patsientide varustamine patsiendi hoiatuskaardiga ja nõustamine järgmistes küsimustes:
  - veritsemise nähud või sümptomid ja millal pöörduda tervishoiutöötaja poole
  - ravijärgimuse tähtsus
  - vajadus patsiendi hoiatuskaarti alati kaasas kanda
  - vajadus teavitada operatsiooni või invasiivse protseduuri korral tervishoiutöötajaid Roteasi kasutamisest

Patsiendi hoiatuskaart peab sisaldama järgmist olulist ohutusosalast teavet:

- veritsemise nähud ja sümptomid ja millal pöörduda arsti poole
- ravijärgimuse tähtsus
- vajadus patsiendi hoiatuskaarti alati kaasas kanda
- vajadus teavitada operatsiooni või invasiivse protseduuri korral tervishoiutöötajaid Roteasi kasutamisest

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND 15 MG**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Roteas 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
edoksabaan

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg edoksabaani (tosilaadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 õhukese polümeerikattega tabletti  
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1152/001 10 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/16/1152/002 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Roteas 15 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER 10 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETIGA 15 MG**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Roteas 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
edoksabaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
ÜKSIKANNUSTEKS JAOTATUD BLISTER 10 x 1 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA  
TABLETTI 15 MG**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Roteas 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
edoksabaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND 30 MG

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
edoksabaan

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg edoksabaani (tosilaadina).

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 õhukese polümeerikattega tabletti  
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Roteas 30 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER 10 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETIGA 30 MG**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
edoksabaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**  
**BLISTER 14 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETIGA 30 MG**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
edoksabaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

E, T, K, N, R, L, P

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
ÜKSIKANNUSTEKS JAOTATUD BLISTER 10 x 1 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA  
TABLETTI 30 MG**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
edoksabaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND JA HDPE PUDELI ETIKETT 30 MG**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
edoksabaan

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg edoksabaani (tosilaadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

90 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1152/029 90 õhukese polümeerikattega tabletti (HDPE pudel)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim (kohaldatav ainult pudeli etiketile)

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Roteas 30 mg (kohaldatav ainult välispakendile, mitte pudeli etiketile)

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. (kohaldatav ainult välispakendile, mitte pudeli etiketile)

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC (kohaldatav ainult välispakendile, mitte pudeli etiketile)  
SN (kohaldatav ainult välispakendile, mitte pudeli etiketile)  
NN (kohaldatav ainult välispakendile, mitte pudeli etiketile)

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND 60 MG

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
edoksabaan

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg edoksabaani (tosilaadina).

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 õhukese polümeerikattega tabletti  
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
50 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Roteas 60 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER 10 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETIGA 60 MG**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
edoksabaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER 14 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETIGA 60 MG**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
edoksabaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

E, T, K, N, R, L, P

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
ÜKSIKANNUSTEKS JAOTATUD BLISTER 10 x 1 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA  
TABLETTI 60 MG**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
edoksabaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Berlin-Chemie (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND JA HDPE PUDELI ETIKETT 60 MG**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
edoksabaan

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg edoksabaani (tosilaadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

90 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1152/030 90 õhukese polümeerikattega tabletti (HDPE pudel)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim (kohaldatav ainult pudeli etiketile)

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Roteas 60 mg (kohaldatav ainult välispakendile, mitte pudeli etiketile)

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. (kohaldatav ainult välispakendile, mitte pudeli etiketile)

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC (kohaldatav ainult välispakendile, mitte pudeli etiketile)  
SN (kohaldatav ainult välispakendile, mitte pudeli etiketile)  
NN (kohaldatav ainult välispakendile, mitte pudeli etiketile)

## PATSIENDI HOIATUSKAART

### PATSIENDI HOIATUSKAART

#### Roteas

õhukese polümeerikattega tabletid  
**edoksabaan**

Kandke seda kaarti alati kaasas.

Esitage see tervishoiutöötajale, apteekrile, kirurgile või hambaarstile enne ravi alustamist või operatsiooni.

### PATSIENDI ANDMED

Patsiendi nimi:

Sünniaeg:

Hädaolukorras helistage:

Nimi:

Telefoni nr:

### RAVI ANDMED

(täidab arst)

Roteas on määratud annuses üks kord ööpäevas:                   mg

Alates                   /                   (kk/aa)

Veregrupp:

Muud ravimid/haigused:

### RAVI MÄÄRAJA ANDMED

Lisateabe saamiseks või hädaolukorras võtke ühendust:

Arsti nimi:

Telefoninumber, arsti pitsat:

Arsti allkiri:

### TEAVE TERVISHOIUTÖÖTAJATELE

- Roteas on suukaudne Xa hüübimisfaktori inhibiitor.
- Kui on vaja teha invasiivne protseduur, tuleb Roteasi kasutamine vähemalt 24 tundi enne protseduuri lõpetada ja olla ettevaatlik.
- Roteas võib suurendada veritsemisohtu. Kliiniliselt olulise verejooksu korral katkestada kohe ravi.

- Hübimisanalüüsides, nagu rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv (INR), protrombiiniaeg (PT) või aktiveeritud osaline tromboplastiiniaeg (aPTT), ei ole Roteasi toime mõõtmisel kasu. Kliiniliste otsuste tegemisel võib kasulikku teavet anda aga kalibreeritud anti-Xa faktori analüüs.

Lisateavet lugege ravimi omaduste kokkuvõttest.

Berlin-Chemie [LOGO]

## TEIE RAVIST

Teile on välja kirjutatud hüübimisvastane ravim Roteas, mis vedeldab teie verd ja aitab vältida verehüüvete tekkimist. Tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste kohaselt.

- Kui jätate annuse vahele, võtke see kohe ja jätkake järgmisel päeval selle võtmist nagu tavaliselt – ärge võtke ühe ööpäeva jooksul kahekordset ettenähtud annust.
- Ärge alustage teiste (sealhulgas vabamüügil olevate) ravimite võtmist oma arstiga nõu pidamata.
- Ärge lõpetage Roteasi võtmist arstiga nõu pidamata, sest see võib teil suurendada verehüübe tekkimise riski.
- Palun lugege läbi Roteasi igas pakendis sisalduv infoleht.

## MILLAL PÖÖRDUDA ARSTI POOLE

### VEREJOOKSUDE OHT

Hübimisvastase ravimi, nagu Roteas, kasutamisel võib teil suurenedada verejooksude oht. Seetõttu on tähtis olla teadlik verejooksude võimalikest nähtudest ja sümptomitest ja pöörduda **kohe** arsti poole järgmiste nähtude tekkimisel:

- verevalumid või nahaalune veritsemine
- veri uriinis
- verikõha
- vere või jahvatatud kohvi taolise materjali sisaldumine okses
- ninaverejooks või sisselõike korral raskesti peatatav verejooks
- tõrvavärvi väljaheide
- pearinglus või äkki tekkiv peavalu
- seletamatu väsimustunne
- ebanormaalne tupeverejooks, sealhulgas suurema vereeritusega või pikaajaline menstruatsioon

Rääkige arstile, kui teil tekib ebatavalisi sümptomeid.

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**Roteas 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
edoksabaan

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Roteas ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Roteasi võtmist
3. Kuidas Roteasi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Roteasi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

## 1. Mis ravim on Roteas ja milleks seda kasutatakse

Roteas sisaldab toimeainet edoksabaan ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antikoagulantideks. Ravim aitab vältida verehüüvete teket. See blokeerib faktori Xa aktiivsust, mis on oluline komponent vere hüübimises.

Roteasi kasutatakse täiskasvanutel:

- **et ennetada verehüüvete teket ajus** (insuldi korral) **ja keha muudes veresoontes**, kui teil on südame rütmihäire, mida nimetatakse mittevalvulaarseks kodade virvendusarütmiaiks, ja vähemalt üks täiendav riskitegur, nagu südamepuudulikkus, varem esinenud insult või kõrge vererõhk;
- **et ravida verehüübeid jalaveenides** (süvaveenitromboos) **ja kopsuveresoontes** (kopsuarteri trombemboolia) **ning ennetamaks verehüüvete taasteket** jalgade ja/või kopsude veresoontes.

## 2. Mida on vaja teada enne Roteasi võtmist

### Roteasi ei tohi võtta

- kui olete edoksabaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb aktiivne veritsemine;
- kui teil on haigus või seisund, mis suurendab tõsise verejooksu tekkeriski (nt maohaavand, ajuvigastus või –verejooks või hiljutine aju- või silmaoperatsioon);
- kui võtate muid vere hüübimist takistavaid ravimeid (nt varfariin, dabigatraan, rivaroksabaan, apiksabaan või hepariin), välja arvatud juhul, kui te vahetate hüübimisvastast ravi või kui te saate veeni- või arterikateetri kaudu hepariini, tagamaks selle avatuna püsimist;
- kui teil on maksahaigus, millega kaasneb suurem veritsusohu;
- kui teil on ravile allumatu hüpertensioon;
- kui te olete rase või imetate last.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Roteasi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- kui teil on suurenenud veritsemisrisk, mis on võimalik näiteks järgmiste seisundite korral:
  - lõppstaadiumis neeruhaigus või dialüüsi kasutamine;
  - raske maksahaigus;
  - veritsemishäired;
  - silmapõhjade veresoonte häire (retinopaatia);
  - hiljutine ajuverejooks (intrakraniaalne verejooks);
  - pea- või seljaaju veresoonte häired;
- kui teil on mehaaniline südameklapp.

Roteas 15 mg on ette nähtud kasutamiseks ainult üleminekul Roteas 30 mg-lt mõne K-vitamiini antagonistiga (nt varfariini) kasutamisele (vt lõik 3 „Kuidas Roteasi võtta“).

Ravimiga Roteas on vajalik eriline ettevaatus,

- kui teate, et teil on antifosfolipiidsündroom (immuunsüsteemi haigus, mis suurendab trombide tekkeriski), teatage sellest oma arstile, kes otsustab, kas teie ravi on vaja muuta.

Kui te peate minema operatsioonile,

- on väga oluline võtta Roteasi enne ja pärast operatsiooni täpselt sellel ajal, nagu arst on teile öelnud. Võimaluse korral tuleb Roteasi kasutamine katkestada vähemalt 24 tundi enne operatsiooni. Teie arst otsustab, millal ravi Roteasiga uuesti alustada. Hädaolukordades aitab teie arst määrata kindlaks, kuidas on seoses Roteasiga õige toimida.

## Lapsed ja noorukid

Roteasi ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Puudub teave lastel ja noorukitel kasutamise kohta.

## Muud ravimid ja Roteas

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

*Kui te võtate mõnda järgmist ravimit:*

- teatud seeninfektsioonide vastased ravimid (nt ketokonasool);
- südame rütmihäirete ravimid (nt dronedaroon, kinidiin, verapamiil);
- muud vere hüübimist vähendavad ained (nt hepariin, klopidogreel või K-vitamiini antagonistid, näiteks varfariin, atsenokumarool, fenprokumoon või dabigatraan, rivaroksabaan, apiksabaan)
- antibiootikumid (nt erütromütsiin);
- elundi siirdamisjärgset äratõuget ennetavad ravimid (nt tsüklosporiin);
- põletikuvastased ja valuvaigistavad ravimid (nt naprokseen või atsetüülalütsüülhape);
- selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (teatud antidepressandid).

**Kui mõni eeltoodud hoiatustest kehtib teie puhul, teatage sellest oma arstile** enne Roteasi võtmist, sest need ravimid võivad tugevdada Roteasi toimeid ja suurendada soovimatute verejooksude võimalust. Arst otsustab, kas teid tuleks Roteasiga ravida ja kas teid tuleks jälgida.

*Kui te võtate mõnda järgmist ravimit:*

- teatud epilepsiaravimid (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal);
- ravimtaim naistepuna, mida kasutatakse ärevuse ja kerge depressiooni korral;
- antibiootikum rifampitsiin.

**Kui mõni eeltoodud hoiatus puudutab teid, öelge seda oma arstile** enne Roteasi võtmist, sest Roteasi toime võib väheneda. Arst otsustab, kas teid tuleks Roteasiga ravida ja kas teid tuleks jälgida.

### **Rasedus ja imetamine**

Ärge võtke Roteasi, kui te olete rase või imetate last. Kui te võite rasestuda, kasutage Roteasi võtmise ajal efektiivset rasestumisvastast vahendit. Kui rasestute Roteasi võtmise ajal, teatage sellest kohe arstile, kes otsustab, kuidas teid ravida.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Roteas või mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **3. Kuidas Roteasi võtta**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kui palju võtta**

Soovitatav annus on üks **60 mg** tablett üks kord ööpäevas,

- **kui teie neerufunktsioon on halvenenud**, võib teie arst annuse vähendada ühe **30 mg** tabletti üks kord ööpäevas;
- **kui teie kehakaal on 60 kg või vähem**, on soovitatav annus üks **30 mg** tablett üks kord ööpäevas;
- **kui teie arst on teile määranud ravimeid, mida nimetatakse P-gp inhibiitoriteks:** tsüklosporiin, dronedaroon, erütromütsiin või ketokonasool, on soovitatav annus üks **30 mg** tablett üks kord ööpäevas.

### **Kuidas tabletti võtta**

Neelake tablett alla, eelistatavalt veega.

Roteasi võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui teil on raske tabletti tervena alla neelata, küsige oma arstilt teiste Roteasi võtmise viiside kohta. Tabletti võib vahetult enne võtmist purustada ja segada vee või õunapüreega. Arst võib manustada teile vajaduse korral purustatud Roteasi tableti ka toitmisvooliku kaudu makku.

### **Teie arst võib muuta teie hüübimisvastast ravi järgmiselt:**

*K-vitamiini antagonistide (nt varfariini) asendamine Roteasiga*

Lõpetage K-vitamiini antagonistide (nt varfariini) kasutamine. Teie arstil on vaja teha teile vereanalüüsid ja anda teile juhised, millal alustada Roteasi võtmist.

*Üleminek mitte-K-vitamiini antagonistidelt (dabigatran, rivaroksabaan või apiksabaan) Roteasile*

Lõpetage eelmiste ravimite (nt dabigatran, rivaroksabaan või apiksabaan) kasutamine ja alustage järgmise ettenähtud annuse ajal Roteasi võtmist.

*Parenteraalsete hüübimisvastaste ainete (nt hepariini) asendamine Roteasiga*

Lõpetage hüübimisvastase aine (nt hepariini) kasutamine ja alustage Roteasi võtmist järgmise ettenähtud hüübimisvastase aine annuse ajal.

*Roteasi asendamine K-vitamiini antagonistidega (nt varfariiniga)*

Kui võtate praegu **60 mg Roteasi**:

Arst annab teile juhise vähendada Roteasi annus 30 mg tabletti üks kord ööpäevas ja võtta seda koos K-vitamiini antagonistiga (nt varfariiniga). Teie arstil on vaja teha teile vereanalüüsid ja anda teile juhised, millal lõpetada Roteasi võtmine.

Kui võtate praegu **30 mg (vähendatud annus) Roteasi**:

Arst annab teile juhise vähendada Roteasi annus 15 mg tabletti üks kord ööpäevas ja võtta seda koos K-vitamiini antagonistiga (nt varfariiniga). Teie arstil on vaja teha teile vereanalüüsid ja anda teile juhised, millal lõpetada Roteasi võtmine.



*Üleminek Roteasilt mitte-K-vitamiini antagonistidele (dabigataraan, rivaroksabaan või apiksabaan)*  
Lõpetage Roteasi kasutamine ja alustage Roteasi järgmise määratud annuse ajal mitte-K-vitamiini antagonistist antikoagulandi annusega (nt dabigataraan, rivaroksabaan või apiksabaan).

*Roteasi asendamine parenteraalsete hüübimisvastaste ainetega (nt hepariiniga)*  
Lõpetage Roteasi kasutamine ja alustage Roteasi järgmise määratud annuse ajal parenteraalse hüübimisvastase aine (nt hepariini) annusega.

#### **Kardioversiooni vajavad patsiendid**

Kui teie südame rütmihäireid on vaja normaliseerida protseduuriga, mida nimetatakse kardioversiooniks, võtke Roteasi arsti määratud aegadel, et ennetada verehüüvete tekkimist ajus ja teie keha muudes veresoontes.

#### **Kui te võtate Roteasi rohkem, kui ette nähtud**

Õelge oma arstile kohe, kui olete võtnud liiga palju Roteasi tablette.  
Kui võtate Roteasi rohkem kui soovitatud, võib teil suurened veritsemisrisk.

#### **Kui te unustate Roteasi võtta**

Võtke tablett kohe ja jätkake siis järgmisel päeval tableti tavapärase võtmisega üks kord ööpäevas.  
Ärge võtke ühel päeval kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate Roteasi võtmise**

Ärge lõpetage Roteasi võtmist arstiga eelnevalt nõu pidamata, sest Roteas ravib ja ennetab tõsiseid seisundeid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teisedki sarnased (vere hüübimist vähendavad) ravimid, võib Roteas põhjustada verejookse, mis võivad olla eluohtlikud. Mõnel juhul ei pruugi verejooks olla ilmne.

Kui teil tekib veritsemine, mis ise ei lakka, või kui tekivad ülemäärase verejooksu tunnused (eriline nõrkus, väsimus, kahvatus, pearinglus, peavalu või seletamatu paistetus) pidage kohe nõu arstiga.  
Teie arst võib otsustada teid tähelepanelikumalt jälgida või muuta teie ravimit.

#### **Võimalike kõrvaltoimete üldine loend:**

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- kõhuvalu;
- maksa vereanalüüside kõrvalekalded;
- verejooks nahalt või nahaalune verejooks;
- aneemia (vere punaliblede vähesus);
- ninaverejooks;
- tupeverejooks;
- lööve;
- sooleverejooks;
- suu- ja/või kõriverejooks;
- vere sisaldumine uriinis;
- vigastuse (torke) järgne verejooks;
- maoverejooks;
- pearinglus;

- iiveldus;
- peavalu;
- kihelus.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):

- silmaverejooks;
- operatsioonihaava veritsemine pärast operatsiooni;
- vere sisaldumine rögas köhimisel;
- ajuverejooks;
- muud tüüpi verejooksud;;
- vere trombotsüütide arvu vähenemine (mis võib vähendada vere hüübimist);
- allergiline reaktsioon;
- nahapõletik.

**Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- lihaste verejooks;
- liigeste verejooks;
- verejooks kõhuõõnes;
- südameverejooks;
- koljusisene verejooks;
- kirurgilise protseduuri järgne verejooks;
- allergiline šokk;
- ükskõik millise kehaosa turse allergilise reaktsiooni tõttu.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Roteasi säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja igal blistril või pudelil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Roteas sisaldab**

– Toimeaine on edoksabaan (tosilaadina).

#### Roteas 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 15 mg edoksabaani (tosilaadina).

#### Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 30 mg edoksabaani (tosilaadina).

Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks tablett sisaldab 60 mg edoksabaani (tosilaadina).

– Teised koostisosad on:

Roteas 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu: mannitool (E421), eelželatiniseeritud tärklis, krospovidoon (E1202), hüdroksüpropüültselluloos (E463), magneesiumstearaat (E470b).

Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), makrogool (8000), titaandioksiid (E171), talk (E553b), karnaubavaha, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).

Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu: mannitool (E421), eelželatiniseeritud tärklis, krospovidoon (E1202), hüdroksüpropüültselluloos (E463), magneesiumstearaat (E470b).

Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), makrogool (8000), titaandioksiid (E171), talk (E553b), karnaubavaha, punane raudoksiid (E172).

Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu: mannitool (E421), eelželatiniseeritud tärklis, krospovidoon (E1202), hüdroksüpropüültselluloos (E463), magneesiumstearaat (E470b).

Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), makrogool (8000), titaandioksiid (E171), talk (E553b), karnaubavaha, kollane raudoksiid (E172).

**Kuidas Roteas välja näeb ja pakendi sisu**

Roteas 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid, ümarad (6,7 mm diameetriga) tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „DSC L15”.

Need on pakitud blistritesse, mille karp sisaldab 10 õhukese polümeerikattega tabletti, või üksikannuste blistritesse, mille karp sisaldab 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Roteas 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ümarad (8,5 mm diameetriga) tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „DSC L30”.

Need on pakitud blistritesse, mille karp sisaldab 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti, või üksikannuste blistritesse, mille karp sisaldab 10 x 1, 50 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti, või pudelitesse, mis sisaldavad 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Roteas 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ümarad (10,5 mm diameetriga) tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „DSC L60”.

Need on pakitud blistritesse, mille karp sisaldab 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti, või üksikannuste blistritesse, mille karp sisaldab 10 x 1, 50 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti, või pudelitesse, mis sisaldavad 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Saksamaa

**Tootja**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**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

**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu.w>