

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Roteas 15 mg filmtabletta
Roteas 30 mg filmtabletta
Roteas 60 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Roteas 15 mg filmtabletta

15 mg edoxabánt tartalmaz (tozilát formájában) 15 mg-os filmtablettánként.

Roteas 30 mg filmtabletta

30 mg edoxabánt tartalmaz (tozilát formájában) 30 mg-os filmtablettánként.

Roteas 60 mg filmtabletta

60 mg edoxabánt tartalmaz (tozilát formájában) 60 mg-os filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Roteas 15 mg filmtabletta

Narancssárga, kerek (6,7 mm átmérőjű), mélynyomású „DSC L15” jelzéssel ellátott filmtabletta.

Roteas 30 mg filmtabletta

Rózsaszínű, kerek (8,5 mm átmérőjű), mélynyomású „DSC L30” jelzéssel ellátott filmtabletta.

Roteas 60 mg filmtabletta

Sárga, kerek (10,5 mm átmérőjű), mélynyomású „DSC L60” jelzéssel ellátott filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Roteas stroke és a szisztémás embolizáció megelőzésére javallott nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (non-valvular atrial fibrillation – NVAf) szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél, amilyen például a pangásos szívelégtelenség, a hipertensio, a 75 év vagy afeletti életkor, a diabetes mellitus, korábbi stroke vagy transiens ischaemiás attack (TIA).

A Roteas mélyvénás thrombosis (deep vein thrombosis – DVT) és a pulmonalis embolia (PE) kezelésére és ismétlődő DVT és PE megelőzésére javallott felnőtteknél (a hemodinamikailag instabil, PE-ban szenvedő betegeket illetően lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése

Az edoxabán ajánlott napi adagja 60 mg.

NVAF-ban szenvedő betegeknél hosszan tartó edoxabán-kezelést kell alkalmazni.

DVT kezelése, PE kezelése és ismétlődő DVT és PE (VTE) megelőzése

Az edoxabán ajánlott adagja 60 mg naponta egyszer a parenterális antikoaguláns legalább 5 napon keresztül történő kezdeti alkalmazását követően (lásd 5.1 pont). Az edoxabán és a kezdeti parenterális antikoaguláns nem adható egyidejűleg.

A DVT és a PE (véna thromboembolia – VTE) kezelésének és az ismétlődő VTE megelőzésének időtartamát egyénileg, a kezelés előnyeinek és a vérzés kockázatának gondos értékelését követően kell meghatározni (lásd 4.4 pont). A rövid időtartamú terápiának (legalább 3 hónap) az átmeneti rizikófaktorokon (pl. műtét a közelmúltban, trauma, immobilizáció), míg a hosszan tartó kezelésnek a folyamatosan fennálló kockázati tényezőkhöz vagy idiopátiás DVT-n illetve PE-n kell alapulnia.

NVAF és VTE esetén az edoxabán ajánlott adagja naponta egyszer 30 mg azoknál a betegeknél, akiknél a következő klinikai tényezők közül egy vagy több fennáll:

- Közepes mértékű vagy súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [CrCl] 15-50 ml/perc)
- Alacsony, legfeljebb 60 kg-os testtömeg
- A következő P-glikoprotein- (P-gp) inhibitorok egyidejű alkalmazása: ciklosporin, dronedaron, eritromicin, illetve ketokonazol.

1. táblázat: Az adagolás összefoglalása NVAF és VTE (DVT és PE) esetében

Adagolási útmutató összefoglalása		
Ajánlott adag		60 mg edoxabán naponta egyszer
Adagolási javaslat azoknál a betegeknél, akiknél az alábbi klinikai tényezők közül egy vagy több fennáll:		
Vesekárosodás	<i>Közepes mértékű vagy súlyos (CrCl 15 - 50 ml/perc)</i>	30 mg edoxabán naponta egyszer
Alacsony testsúly	≤ 60 kg	
P-gp-inhibitorok	<i>Ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol</i>	

Kihagyott adag

Ha egy adag edoxabán kimarad, akkor a betegnek azonnal be kell azt vennie, és a következő napon a javallatnak megfelelően a napi egyszeri adag szedését kell folytatni. A betegnek nem szabad aznap kétszeres adagot bevennie a kihagyott adag pótlására.

Átállás edoxabánra és edoxabánról

NVAF-ban és VTE-ban szenvedő betegeknél fontos a folyamatos antikoaguláns kezelés. Előfordulhat olyan helyzet, amikor indokolt az antikoaguláns kezelés módosítása (2. táblázat).

2. táblázat: Antikoaguláns kezelés átállítása NVAF-ban és VTE-ban (DVT és PE)

Átállás edoxabánra		
Erről a gyógyszerről	Erre a gyógyszerre	Ajánlás
K-vitamin antagonistá (KVA)	Edoxabán	KVA leállítása, és az edoxabán-kezelés megkezdése, amikor a nemzetközi normalizált arány (INR) $\leq 2,5$.
Orális antikoaguláns, a KVA kivételével <ul style="list-style-type: none"> • dabigatrán • rivaroxabán • apixabán 	Edoxabán	Dabigatrán, rivaroxabán vagy apixabán leállítása, és az edoxabán-kezelés megkezdése a következő adag orális antikoaguláns időpontjában (lásd 5.1 pont).
Parenterális antikoaguláns	Edoxabán	Ezeket a gyógyszereket nem szabad egyidejűleg alkalmazni. Subcutan antikoaguláns (pl. alacsony molekulásúlyú heparin [LMWH], fondaparinux): Subcutan antikoaguláns leállítása, és az edoxabán-kezelés megkezdése a subcutan antikoaguláns következő tervezett adagjának időpontjában.
		Intravénás nem frakcionált heparin (UFH): Infúzió leállítása, és 4 óra múlva az edoxabán-kezelés megkezdése.

Átállás edoxabánról		
Erről a gyógyszerről	Erre a gyógyszerre	Ajánlás
Edoxabán	KVA	<p>Az edoxabánról KVA-ra történő átállás során fennáll az elégtelen véralvadásgátlás lehetősége. Egy másik antikoagulánsra történő átállás alatt folyamatos, megfelelő véralvadásgátlást kell biztosítani.</p> <p><i>Orális opció:</i> a jelenleg 60 mg-os adagot szedő betegeknek napi egyszer 30 mg edoxabánt és a megfelelő adagú KVA-t kell adni.</p> <p>A jelenleg (az alábbi klinikai tényezők közül egy vagy több miatt: közepes mértékű vagy súlyos vesekárosodás (CrCl 15 – 50 ml/perc), alacsony testsúly vagy bizonyos P-gp-inhibitorokkal való együttadás) 30 mg-os adagot szedő betegeknek napi egyszer 15 mg edoxabánt és a megfelelő adagú KVA-t kell adni.</p> <p>A betegek a 2 és 3 közötti stabil INR-érték gyors elérése érdekében nem vehetnek be telítő KVA dózist. A KVA fenntartó adagját, és azt, hogy a beteg korábban szedett-e KVA-t, ajánlott figyelembe venni, vagy a helyi gyakorlatnak megfelelő, érvényben lévő INR-alapú KVA-kezelési algoritmust kell alkalmazni.</p> <p>Az edoxabán adását abba kell hagyni, ha elérték a $\geq 2,0$ INR-értéket. A legtöbb betegnél (85%) sikerül elérni a $\geq 2,0$ INR-értéket az edoxabán és KVA 14 napig történő egyidejű alkalmazásával. 14 nap után ajánlott az edoxabán leállítását, és a KVA titrálásának a 2 és 3 közötti INR-érték eléréséig történő folytatása.</p> <p>Az egyidejű kezelés első 14 napja alatt ajánlott az INR értékét legalább háromszor, közvetlenül az edoxabán napi adagjának bevétele előtt meghatározni, hogy az edoxabán INR-értékre gyakorolt hatása minimális legyen. Edoxabán és KVA egyidejű alkalmazása akár 46%-kal is növelheti az edoxabán adagolását követően mért INR értékét.</p> <p><i>Parenterális opció:</i> Az edoxabán alkalmazását le kell állítani, és az edoxabán következő tervezett adagjának időpontjában egy parenterális antikoagulánst és KVA-t kell alkalmazni. Ha az INR már stabilan $\geq 2,0$, a parenterális antikoagulánst le kell állítani, és a KVA adását folytatni kell.</p>

Átállás edoxabánról		
Erről a gyógyszerről	Erre a gyógyszerre	Ajánlás
Edoxabán	Orális antikoaguláns KVA kivételével	Az edoxabán alkalmazását le kell állítani, és az edoxabán következő tervezett adagjának időpontjában el kell kezdeni a nem KVA antikoaguláns alkalmazását.
Edoxabán	Parenterális antikoaguláns	Ezeket a gyógyszereket nem szabad egyidejűleg alkalmazni. Az edoxabán alkalmazását le kell állítani, és az edoxabán következő tervezett adagjának időpontjában el kell kezdeni a parenterális antikoaguláns alkalmazását.

Különleges betegpopulációk

Idősek

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A veseműködést az edoxabán-kezelés megkezdése előtt minden betegnél meg kell határozni a CrCl kiszámolásával a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek (vagyis CrCl < 15 ml/perc) kizárása érdekében, a 15-50 ml/perc közötti, valamint az 50 ml/perc alatti CrCl-értékkel rendelkező betegeknek a helyes edoxabán dózis alkalmazása érdekében (előbbieknél 30 mg naponta egyszer, utóbbiaknál 60 mg naponta egyszer), valamint ha emelkedett CrCl-ű betegeknek döntenek az edoxabán alkalmazásáról (lásd 4.4 pont).

A veseműködést akkor is meg kell határozni, ha a kezelés során a veseműködésben bekövetkezett változás feltételezhető (például hypovolaemia, dehidráció és bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén).

Az edoxabán klinikai fejlesztése során a veseműködés (CrCl ml/perc) becslésére alkalmazott módszer a Cockcroft-Gault módszer volt. A képlet a következő:

- Ha a kreatinin $\mu\text{mol/l}$ -ben van megadva:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{életkor [évek]}) \times \text{testtömeg [kg]} (\times 0,85, \text{ ha nőről van szó})}{\text{szérum kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Ha a kreatinin mg/dl-ben van megadva:

$$\frac{(140 - \text{életkor [évek]}) \times \text{testtömeg [kg]} (\times 0,85, \text{ ha nőről van szó})}{72 \times \text{szérum kreatinin [mg/dl]}}$$

Ez a módszer ajánlott a betegek CrCl-értékének meghatározásához az edoxabán-kezelés előtt és alatt.

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknek (CrCl > 50 – 80 ml/perc) az ajánlott adag napi egyszer 60 mg edoxabán.

Közepes mértékű vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (CrCl 15 – 50 ml/perc) az ajánlott adag napi egyszer 30 mg edoxabán (lásd 5.2 pont).

Végstádiumú vesebetegségben (End Stage Renal Disease – ESRD) szenvedő (CrCl < 15 ml/perc) vagy dializált betegeknek az edoxabán alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az edoxabán ellenjavallt olyan betegeknek, akik véralvadási zavarral és klinikailag releváns vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvednek (lásd 4.3 pont).

Az edoxabán alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Enyhe-közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az ajánlott adag napi egyszer 60 mg edoxabán (lásd 5.2 pont). Enyhe-közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az edoxabánt óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Azokat a betegeket, akiknél a májenzimek szintje emelkedett volt (alanin-aminotranszferáz [ALAT] vagy aszpartát-aminotranszferáz [ASAT] > 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa), vagy az összbilirubin szintje legalább 1,5-szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért az edoxabánt ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az edoxabán elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Testtömeg

60 kg, vagy az alatti betegeknél az ajánlott adag napi egyszer 30 mg edoxabán (lásd 5.2 pont).

Nemi különbségek

Nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Roteas és P-glikoprotein- (P-gp) inhibitorok egyidejű alkalmazása

Azoknál a betegeknél, akik a Roteas-t egyidejűleg szedik a következő P-gp-inhibitorokkal: ciklosporin, dronedaron, eritromicin, vagy ketokonazol, a Roteas ajánlott adagja napi egyszer 30 mg (lásd 4.5 pont).

Nincs szükség az adag csökkentésére amiodaronnal, kinidinnel vagy verapamillal való egyidejű alkalmazás során (lásd 4.5 pont).

A Roteas alkalmazását más P-gp-inhibitorokkal (beleértve a HIV proteáz-inhibitorokat) nem vizsgálták.

Cardioversión áteső betegek

A Roteas alkalmazása megkezdhető, illetve folytatható azoknál a betegeknél, akik esetlegesen cardioversiót igényelnek. Amennyiben a transoesophagealis echocardiographiával (TEE) vezérelt cardioversión áteső beteg korábban nem részesült antikoaguláns kezelésben, a Roteas-kezelést a megfelelő antikoaguláció biztosítása érdekében legalább **2 órával** a cardioversio előtt meg kell kezdeni (lásd 5.1 és 5.2 pont). A cardioversiót legkésőbb 12 órával a Roteas adagjának a beavatkozás napján történt beadása után el kell végezni.

Cardioversión áteső valamennyi beteg esetében: A cardioversio előtt meg kell győződni róla, hogy a beteg az előírásnak megfelelően szedte a Roteas-t. A kezelés megkezdésére és időtartamára vonatkozó döntést a cardioversión áteső betegek antikoaguláns kezelésére vonatkozó elfogadott irányelvek alapján kell meghozni.

Gyermekek és serdülők

Az edoxabán biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az edoxabánt étellel vagy anélkül is be lehet venni (lásd 5.2 pont).

Azoknak a betegeknél, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, a Roteas tablettát porrá törhető és vízbe vagy almapürébe keverhető, majd azonnal be kell adni szájon át (lásd 5.2 pont).

Másik lehetőségként a Roteas tablettát porrá törhető és kis mennyiségű vízben szuszpendálható, majd azonnal be kell adni gyomorszondán keresztül, amit ezután vízzel át kell öblíteni (lásd 5.2 pont). A porrá tört Roteas tablettát vízben és almapürében legfeljebb 4 órán át őrzi meg stabilitását.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, klinikailag jelentős vérzés.

Véralvadási zavarral és klinikailag releváns vérzési kockázattal járó májbetegség.

Olyan laesio vagy állapot, amelyet a major vérzés jelentős kockázatának tartanak. Ide tartozhatnak a fennálló vagy a közelmúltban kialakult gastrointestinalis fekélyek, magas vérzési kockázatú malignus neoplasmák jelenléte, agy- vagy gerincvérzés a közelmúltban, agy-, gerinc- vagy szemészeti műtét a közelmúltban, intracranialis vérzés a közelmúltban, ismert vagy gyanított oesophagus varicositás, arteriovenosus malformációk, vascularis aneurysmák vagy nagy intraspinalis vagy intracerebralis vascularis rendellenességek.

Kezeletlen súlyos hypertonia.

Bármely más antikoagulánsval való együttes kezelés, pl. UFH, LMWH (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin derivátumok (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsok (warfarin, dabigatrán-etexilát, rivaroxabán, apixabán stb.), kivéve abban a speciális esetben, ha orális antikoaguláns terápia-váltás történik (lásd 4.2 pont), vagy ha az UFH-t olyan dózisban adják, amely egy centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges (lásd 4.5 pont).

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az edoxabán 15 mg monoterápiában nem javallott, mivel ez csökkent hatásosságot eredményezhet. Kizárólag az edoxabán 30 mg-ról KVA-ra történő átállítás folyamata során (a fokozott expozícióra hajlamosító egy vagy több klinikai tényezővel rendelkező betegeknél; lásd 1. táblázat) javallott, a KVA megfelelő dózisával együtt alkalmazva (lásd 2. táblázat, 4.2 pont).

Vérzés kockázata

Az edoxabán fokozza a vérzés kockázatát, és súlyos, akár halálos kimenetelű vérzést okozhat. Más antikoagulánsokhoz hasonlóan az edoxabánt óvatosan kell alkalmazni fokozott vérzésveszéllyel járó állapotokban. Az edoxabán alkalmazását abba kell hagyni, ha major vérzés lép fel (lásd 4.8 és 4.9 pont).

A klinikai vizsgálatok alatt, a KVA kezeléshez képest gyakrabban észleltek nyálkahártyavérzést (epistaxis, gastrointestinalis, urogenitalis) és anaemiát a hosszan tartó edoxabán-kezelés során. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematocrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az okkult vérzés detektálásában, amennyiben szükségesnek ítélik.

Bizonyos, az alábbiakban részletezett betegcsoportok esetén fokozott a vérzés kockázata. Ezen betegek esetén a vérzéses szövődmények és az anaemia okozta panaszok és tünetek gondos monitorozása szükséges a kezelés megkezdése után (lásd 4.8 pont). A haemoglobinszint vagy a vérnyomás bármely nem megmagyarázható esése esetén vérzésforrást kell keresni.

Az edoxabán antikoaguláns hatását nem lehet megbízhatóan monitorozni a szokásos laboratóriumi vizsgálatokkal.

Edoxabán esetében nem áll rendelkezésre specifikus antikoaguláns hatást felfüggesztő szer (lásd 4.9 pont).

A hemodialízis nem befolyásolja számottevően az edoxabán clearance-ét (lásd 5.2 pont).

Idősek

A potenciálisan magasabb vérzési kockázat miatt idős betegeknél az edoxabán és acetilszalicilsav (ASA) kombinációt óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

Enyhe (CrCl > 50 - 80 ml/perc), közepes mértékű (CrCl 30 - 50 ml/perc) és súlyos (CrCl < 30 ml/perc, de nem dializált) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a plazma görbe alatti terület (AUC) 32%, 74%, illetve 72%-kal emelkedett a normális veseműködésű betegekhez viszonyítva (az adag csökkentését lásd a 4.2 pontban).

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő vagy dializált betegeknél a Roteas alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Veseműködés NVAF esetén

Az edoxabán esetében a CrCl növekedésével párhuzamosan tendenciózusan csökkent hatásosságot figyeltek meg a jól beállított warfarinhoz képest (lásd 5.1 pont az ENGAGE AF-TIMI 48 tekintetében, valamint az E314 és ETNA-AF vizsgálatból származó további információkat illetően).

Az edoxabánt NVAF-ban szenvedő, magas CrCl-ű betegeknél csak az egyéni thromboemboliás és vérzési kockázat gondos értékelését követően szabad alkalmazni.

A veseműködés meghatározása: a CrCl-t minden betegnél monitorozni kell a kezelés kezdetén, azt követően pedig, amikor klinikailag indokolt (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az edoxabán alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Az edoxabánt enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Azokat a betegeket, akiknél a májenzimek szintje emelkedett volt (GPT(ALAT)/ GOT(ASAT) 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa), vagy az összbilirubin szintje legalább 1,5-szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért az edoxabánt ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 és 5.2 pont). Az edoxabán elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Egy évnél hosszabb edoxabán-kezelés esetén ajánlott a májfunkció rendszeres ellenőrzése.

Kezelés megszakítása műtét vagy egyéb beavatkozás miatt

Amennyiben műtéti vagy egyéb beavatkozás miatti vérzés kockázatának csökkentése érdekében meg kell szakítani az antikoaguláns kezelést, az edoxabán alkalmazását a lehető leghamarabb, de legalább 24 órával a beavatkozás előtt le kell állítani.

Annak eldöntésekor, hogy a beavatkozás elhalasztható-e az edoxabán utolsó adagját követő 24 órával, mérlegelni kell a vérzés fokozott kockázatát a beavatkozás sürgősségével szemben. Az edoxabán újbóli alkalmazását a műtéti vagy egyéb beavatkozás után a lehető leghamarabb el kell kezdeni, amikor megfelelő haemostasis kialakult, figyelembe véve, hogy az edoxabán antikoaguláns hatásának kialakulásához 1-2 óra szükséges. Ha a sebészeti beavatkozás alatt vagy után nem alkalmazható *per os* gyógyszer, mérlegelni kell a parenterális antikoaguláns alkalmazását, majd visszaállni a napi egyszeri edoxabán orális alkalmazására (lásd 4.2 pont).

Kölcsönhatás a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerekkel

A haemostasist befolyásoló egyéb gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazás fokozhatja a vérzés kockázatát. Ezek közé tartozik az ASA, a P2Y₁₂ thrombocytá-aggregáció gátlók, egyéb antithromboticus szerek, fibrinolyticus kezelés, szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (SSRI-k) vagy szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók (SNRI-k) és nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) (lásd 4.5 pont).

Műbillentyűvel élő és közepesen súlyos – súlyos mitralis stenosisban szenvedő betegek

Az edoxabánt nem vizsgálták mechanikus műbillentyűs betegeknél, bioprotheticus szívbillentyű beültetését követő első 3 hónapban pitvarfibrillációban szenvedő vagy anélküli betegeknél, illetve közepesen súlyos – súlyos mitralis stenosisban szenvedő betegeknél. Emiatt az edoxabán alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt.

Hemodinamikailag instabil, PE-ban szenvedő betegek, illetve thrombolysist vagy pulmonalis embolectomiát igénylő betegek

Az edoxabán nem javasolt UFH alternatívájaként olyan pulmonalis emboliában szenvedő betegeknél, akiknél hemodinamikai instabilitás áll fenn, illetve akiknél thrombolysisre vagy pulmonalis embolectomiára van lehetőség, mivel az edoxabán biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai helyzetekben nem igazolták.

Aktív dagantos betegségben szenvedő betegek

Az edoxabán hatásosságát és biztonságosságát VTE kezelésében és/vagy megelőzésében aktív dagantos betegségben szenvedő betegeknél nem igazolták.

Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük az edoxabán, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegeknél, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen tripla pozitív betegeknél (lupusz antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) a DOAC-kezelés visszatérő thromboticus események magasabb gyakoriságával társulhat a K-vitamin antagonistákhoz képest.

Laboratóriumi véralvadási paraméterek

Bár az edoxabán-kezelés alatt nem szükséges a rutinszerű monitorozás, a véralvadásgátlásra gyakorolt hatás kalibrált kvantitatív anti-Xa faktor (anti-FXa) teszttel becsülhető, ami bizonyos helyzetekben segíthet a klinikai döntésekben, pl. túladagolás és sürgős műtét esetén (lásd még 5.2 pont).

Az Xa faktor (FXa) gátlás eredményeképpen az edoxabán megnyújtja a standard véralvadási tesztek idejét, mint amilyen a prothrombin idő (PT), az INR és az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT). A véralvadási vizsgálatok eredményeiben megfigyelt változások az elvárt terápiás adagolás mellett ugyanakkor mérsékeltek, nagy variabilitást mutatnak, és nem alkalmasak az edoxabán antikoaguláns hatásának monitorozására.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az edoxabán túlnyomórészt a gastrointestinalális (GI) traktus felső szakaszából szívódik fel. Emiatt azok a gyógyszerek vagy betegségek, amelyek fokozzák a gyomor kiürülését és a bélmozgást, csökkenthetik az edoxabán feloldódását és felszívódását.

P-gp-inhibitorok

Az edoxabán az efflux transzporter P-gp szubsztrátja. Farmakokinetikai (PK) vizsgálatokban az edoxabán és a ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol, kinidin vagy verapamil P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása emelkedett edoxabán plazmakoncentrációkat eredményezett. Edoxabán és ciklosporin, dronedaron, eritromicin vagy ketokonazol egyidejű alkalmazásakor az adagot napi egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni. Az edoxabán kinidinnel, verapamillal vagy amiodaronnal való együttadásakor a klinikai adatok alapján nem szükséges az adag csökkentése (lásd 4.2 pont).

Az edoxabán alkalmazását más P-gp-inhibitorokkal (beleértve a humán immundeficiencia vírus [HIV] proteáz-inhibitorokat) nem vizsgálták.

A következő P-gp-inhibitorokkal való együttadás során napi egyszer 30 mg edoxabánt kell alkalmazni:

- *Ciklosporin*: egyszeri 500 mg ciklosporin és egyszeri 60 mg edoxabán egyidejű alkalmazását követően az edoxabán AUC-értéke és a maximális szérumkoncentráció (C_{max}) értéke sorrendben 73%-kal, illetve 74%-kal emelkedett.
- *Dronedaron*: 7 napon keresztül napi kétszer 400 mg dronedaron alkalmazását és az 5. napon 60 mg edoxabán egyszeri adagban történő egyidejű alkalmazását követően az edoxabán AUC-értéke és C_{max} -értéke sorrendben 85%-kal, illetve 46%-kal emelkedett.
- *Eritromicin*: 8 napon keresztül napi négyszer 500 mg eritromicin alkalmazását és a 7. napon 60 mg edoxabán egyszeri adagban történő egyidejű alkalmazását követően az edoxabán AUC-értéke és C_{max} -értéke sorrendben 85%-kal, illetve 68%-kal emelkedett.
- *Ketokonazol*: 7 napon keresztül napi egyszer 400 mg ketokonazol alkalmazását és a 4. napon 60 mg edoxabán egyszeri adagban történő egyidejű alkalmazását követően az edoxabán AUC-értéke és C_{max} -értéke sorrendben 87%-kal, illetve 89%-kal emelkedett.

A következő P-gp-inhibitorokkal való együttadás során napi egyszer 60 mg edoxabánt kell alkalmazni:

- *Kinidin*: napi egyszeri 300 mg kinidin az 1. és a 4. napon, illetve napi háromszor a 2. és a 3. napon, és a 3. napon 60 mg edoxabán egyszeri adagban történő egyidejű alkalmazását követően 24 óra alatt az edoxabán AUC-értéke 77%-kal, C_{max} -értéke 85%-kal emelkedett.
- *Verapamil*: 11 napon keresztül napi egyszer 240 mg verapamil alkalmazását és a 10. napon 60 mg edoxabán egyszeri adagban történő egyidejű alkalmazását követően az edoxabán AUC-értéke és C_{max} -értéke körülbelül 53%-kal emelkedett.
- *Amiodaron*: Naponta egyszer 400 mg amiodaron naponta egyszer 60 mg edoxabánnal együtt történő alkalmazása az AUC-értéket 40%-kal, míg a C_{max} -értéket 66%-kal növelte. Ezt nem tekintették klinikailag jelentősnek. Az NVAF indikációban végzett ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban a biztonságossági és hatásossági eredmények hasonlóak voltak az egyidejűleg amiodaronnal kezelt és amiodaronnal nem kezelt betegeknél.

P-gp-induktorok

Az edoxabán és a P-gp-induktor rifampicin egyidejű alkalmazása az edoxabán átlagos AUC-értékének csökkenését és felezési idejének lerövidülését okozta, ami a farmakodinámiás hatások csökkenéséhez vezethet. Az edoxabán együttes alkalmazása egyéb P-gp-induktorokkal (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közösleges orbáncfű) az edoxabán plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Az edoxabánt óvatosan kell alkalmazni P-gp-induktorokkal való együttadásakor.

P-gp szubsztrátok

Digoxin: az 1. és a 14. napon alkalmazott napi egyszeri 60 mg edoxabán és naponta kétszer (a 8. és 9. napon), illetve naponta egyszer (a 10-14. napon) alkalmazott 0,25 mg digoxin egyidejű alkalmazását követően az edoxabán C_{max} -értéke 17%-kal nőtt, míg az AUC és a dinamikus egyensúlyi állapot renális clearance-e nem változott számottevően. Az edoxabán digoxin farmakokinetikájára gyakorolt hatásának vizsgálata során a digoxin C_{max} -értéke körülbelül 28%-kal, AUC-értéke 7%-kal emelkedett. Ezt nem tartották klinikailag jelentősnek. Edoxabán és digoxin egyidejű alkalmazásakor nincs szükség az adag módosítására.

Antikoagulánsok, thrombocyta-aggregáció gátlók, nem szteroid gyulladáscsökkentők és SSRI-k/SNRI-k

Antikoagulánsok: edoxabán és más antikoaguláns szerek egyidejű alkalmazása a vérzés fokozott kockázata miatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

ASA: ASA (100 mg vagy 325 mg) és edoxabán egyidejű alkalmazása növelte a vérzési időt mindkét magában adott gyógyszerhez képest. Magas dózisu (325 mg) ASA egyidejű alkalmazása 35%-, illetve 32%-kal növelte az edoxabán C_{max} - és AUC-értékét dinamikus egyensúlyi állapotban. Magas dózisu (325 mg) ASA és edoxabán egyidejű alkalmazása hosszú távon nem javasolt. 100 mg-nál magasabb dózisu ASA csak orvosi felügyelet mellett adható egyidejűleg.

Klinikai vizsgálatokban az ASA (alacsony dózisu ≤ 100 mg/nap), egyéb thrombocyta-aggregáció gátlók és tienopiridinek egyidejű alkalmazása megengedett volt, és a major vérzések számának megduplázódását eredményezte a nem egyidejű alkalmazáshoz viszonyítva, de hasonló mértékben, mint az edoxabán- és warfarin-csoportokban (lásd 4.4 pont). Alacsony dózisu ASA (≤ 100 mg/nap) egyidejű alkalmazása nem befolyásolta az edoxabán csúcs- vagy összexpozióóját sem egyetlen adagot követően, sem dinamikus egyensúlyi állapotban.

Az edoxabán alkalmazható egyidejűleg kis dózisu ASA-val (≤ 100 mg/nap).

Thrombocyta-aggregáció gátlók: Az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban megengedett volt a tienopiridinek (pl. klopidoárel) monoterápiás egyidejű alkalmazása, és a klinikailag releváns vérzés fokozódását eredményezte, de a vérzés kockázata kisebb volt edoxabán, mint a warfarin esetén (lásd 4.4 pont).

Nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre az edoxabán kettős thrombocyta-aggregáció gátló kezeléssel vagy fibrinolyticus szerekkel való együttadásával kapcsolatban.

NSAID-ok: naproxén és edoxabán egyidejű alkalmazása növelte a vérzési időt mindkét magában adott gyógyszerhez képest. A naproxén nem befolyásolta az edoxabán C_{max} - és AUC-értékét. Klinikai vizsgálatokban NSAID-okkal való együttadás a klinikailag releváns vérzés fokozódását eredményezte. NSAID-ok és edoxabán tartós egyidejű alkalmazása nem javasolt.

SSRI-k/SNRI-k: Hasonlóan a többi véralvadásgátlóhoz, fennáll a vérzés fokozott kockázatának lehetősége SSRI-k vagy SNRI-k egyidejű alkalmazásakor azoknak a jelzett, vérlemezékére gyakorolt hatásai miatt (lásd 4.4 pont).

Az edoxabán hatása más gyógyszerekre

Az edoxabán 28%-kal növelte az egyidejűleg alkalmazott digoxin C_{max} -értékét, de az AUC-értékét nem befolyásolta. Az edoxabán nem befolyásolta a kinidin C_{max} - és AUC-értékét.

Az edoxabán 14%, illetve 16%-kal csökkentette az egyidejűleg alkalmazott verapamil C_{max} - és AUC-értékét.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek az edoxabán-kezelés során a teherbe esést el kell kerülniük.

Terhesség

Az edoxabán biztonságosságát és hatásosságát terhes nőknél nem igazolták. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A potenciális reprodukív toxicitás, a vérzés intrinszik

kockázata miatt, valamint abból a tényből adódóan, hogy az edoxabán átjut a placentán, a Roteas alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Az edoxabán biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták. Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy az edoxabán kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a Roteas alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont). El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől.

Termékenység

Nem végeztek humán termékenységre kifejtett hatásokat értékelő vizsgálatokat edoxabánnal. Egy patkányokon végzett vizsgálatban nem észleltek a hím és nőtény fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Roteas nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az edoxabán biztonságossági profilját két fázis 3 vizsgálat (21 105, NVAF-ban szenvedő beteg és 8292, VTE-ben (DVT és PE) szenvedő beteg), valamint az engedélyezés utáni alkalmazás tapasztalatai alapján határozták meg.

Az edoxabán-kezelés kapcsán leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: epistaxis (7,7%), haematuria (6,9%) és anaemia (5,3%).

Vérzés bárhol felléphet, és súlyos és halálos kimenetelű lehet (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázatban vannak felsorolva a VTE és NVAF betegek részvételével végzett két pivotális, fázis 3 vizsgálatból származó mellékhatások mindkét indikációra vonatkozóan, valamint a forgalomba hozatalt követő időszakban azonosított gyógyszer mellékhatások. A mellékhatásokat MedDRA szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint osztályozva, az alábbi megegyezés szerint mutatja: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

3. táblázat: NVAF és VTE esetében tapasztalt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Anaemia	Gyakori
Thrombocytopenia	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Túlérzékenység	Nem gyakori
Anafilaxiás reakció	Ritka
Allergiás oedema	Ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Szédülés	Gyakori

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság
Fejfájás	Gyakori
Koponyaűri vérzés (Intracranial haemorrhage – ICH)	Nem gyakori
Subarachnoidealis vérzés	Ritka
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Conjunctivalis/scleralis vérzés	Nem gyakori
Intraocularis vérzés	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Pericardialis vérzés	Ritka
Érbetegségek és tünetek	
Egyéb vérzés	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Epistaxis	Gyakori
Haemoptoe	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Hasi fájdalom	Gyakori
A gastrointestinalis traktus alsó részéből eredő vérzés	Gyakori
A gastrointestinalis traktus felső részéből eredő vérzés	Gyakori
Oralis/pharyngealis vérzés	Gyakori
Hányinger	Gyakori
Retroperitonealis vérzés	Ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Emelkedett bilirubinszint a vérben	Gyakori
Emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint	Gyakori
Emelkedett alkalikus foszfatáz szint	Nem gyakori
Emelkedett transzamináz szintek	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Bőr- és lágyrész vérzés	Gyakori
Bőrkiütés	Gyakori
Pruritus	Gyakori
Urticaria	Nem gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Intramuscularis vérzés (kompartment szindróma nélkül)	Ritka
Intraarticularis vérzés	Ritka
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Macroscopos haematuria/urethralis vérzés	Gyakori
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Hüvelyi vérzés ¹	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Vérzés a szúrás helyén	Gyakori

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	Gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Vérzés a műtéti területen	Nem gyakori
Subduralis vérzés	Ritka
Orvosi beavatkozást követő vérzés	Ritka

¹ A jelentési gyakoriságok a klinikai vizsgálatokban résztvevő női populáción alapulnak. Hüvelyi vérzés gyakran előfordult 50 év alatti nőknél, míg 50 év felettiéknél nem volt gyakori.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Haemorrhagiás anaemia

Farmakológiai hatásmechanizmusa miatt az edoxabán alkalmazása kapcsolatba hozható bármely szövetből vagy szervből származó okkult vagy nyilvánvaló vérzés kockázatának növekedésével, ami posthaemorrhagiás anaemiához vezethet. A panaszok, a tünetek és a súlyosság (beleértve a halálos kimenetelt is) ilyenkor a vérzés és/vagy anaemia helyének és fokának, illetve kiterjedésének megfelelően változnak (lásd 4.9 pont). A klinikai vizsgálatok alatt gyakrabban észleltek nyálkahártyavérzést (epistaxis, gastrointestinalis, urogenitalis) és anaemiát a hosszan tartó edoxabán-kezelés során, mint a KVA kezelés mellett. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematocrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az okkult vérzés detektálásában, amennyiben szükségesnek ítélik. A vérzések kockázata bizonyos betegcsoportokban megnövekedhet, pl. a nem beállított, súlyos artériás hipertóniában szenvedő és/vagy a haemostasis befolyásoló gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés esetén (lásd 4.4 pont). A menstruációs vérzés erősödhet és/vagy elhúzódhat. A vérzéses szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy megmagyarázhatatlan duzzanat, dyspnoe és megmagyarázhatatlan sokk formájában jelentkeznek. A major vérzés ismert másodlagos komplikációit, mint kompartment szindrómát vagy a hipoperfúzió következtében fellépő veseelégtelenséget jelentették az edoxabánnal kapcsolatban. Ezért a vérzés lehetőségét minden antikoagulált beteg állapotának értékelésekor figyelembe kell venni.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az edoxabán túlادagolása vérzést okozhat. A túlادagolós esetekkel kapcsolatos tapasztalat nagyon korlátozott.

Az edoxabán farmakodinámiás hatását antagonizáló specifikus ellenszer nem áll rendelkezésre.

Edoxabán túlادagolás esetén orvosi szén korai alkalmazása mérlegelhető a felszívódás csökkentésére. Ez az ajánlás a gyógyszer-túlادagolás szokásos kezelésén és hasonló vegyületekkel kapcsolatban rendelkezésre álló adatokon alapul, mivel az edoxabán felszívódásának csökkentésére alkalmazott orvosi szén hatását az edoxabán klinikai programban konkrétan nem vizsgálták.

Vérzés kezelése

Amennyiben vérzéses szövődmény lép fel egy, edoxabánt kapó betegnél, akkor az edoxabán következő alkalmazását szükség szerint el kell halasztani vagy a kezelést fel kell függeszteni. Az edoxabán felezési ideje körülbelül 10 és 14 óra között van (lásd 5.2 pont). A kezelést a vérzés

súlyosságának és lokalizációjának függvényében, személyre szabottan kell végezni. Szükség esetén megfelelő tüneti kezelés alkalmazható, például mechanikus kompresszió (pl. súlyos orrvérzés esetén), műtéti vérzéscsillapítás vérzéscsillapító eljárásokkal, folyadékpótlás és hemodinamikai támogatás, vérkészítmények (a társuló anaemia vagy coagulopathia függvényében vörösvértest-koncentrátum vagy friss fagyasztott plazma) vagy thrombocyta-transzfúzió.

Transzfúzióval vagy hemosztázissal nem kontrollálható életveszélyes vérzés esetében 50 NE/kg faktor 4 prothrombin-komplex koncentrátum (PCC) adása az infúzió befejezése után 30 perccel visszafordította az edoxabán hatásait.

Rekombináns VIIa faktor (r-FVIIa) adása is megfontolandó. Azonban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre ezen készítmények edoxabánt kapó betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban.

Major vérzés esetén fontolóra kell venni egy véralvadási szakértővel történő konzultációt, amennyiben helyileg elérhető.

A protamin-szulfát és a K-vitamin várhatóan nem befolyásolják az edoxabán antikoaguláns hatását.

Az edoxabánt kapó egyéneknek nincs tapasztalt antifibrinolyticus szerekekkel (tranexámsav, aminoszalicinsav) kapcsolatban. Az edoxabánt kapó betegeknél a szisztémás haemostaticumok (dezmopresszin, aprotinin) alkalmazásának hasznossága tudományosan nem megalapozott, és ezzel kapcsolatban tapasztalatok sincsenek. A plazmafehérjékhez való nagyfokú kötődése miatt az edoxabán várhatóan nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Véralvadásgátló szerek, direkt Xa-faktor inhibitorok; ATC kód: B01AF03

Hatásmechanizmus

Az edoxabán a véralvadási kaszkád végső, közös szakaszában található szerin-proteáz FXa nagy szelektivitású, közvetlen és reverzibilis inhibitora. Az edoxabán gátolja a szabad FXa-t és a prothrombináz aktivitást. Az FXa gátlása a véralvadási kaszkádban csökkenti a thrombinképződést, meghosszabbítja az alvadási időt, és csökkenti a vérrögképződés kockázatát.

Farmakodinámiás hatások

Az edoxabán farmakodinámiás hatása gyorsan, 1-2 órán belül kialakul, ami megfelel az edoxabán csúcsexpozíciójának (C_{max}). Az anti-FXa meghatározással mért farmakodinámiás hatások megjósolhatók és megfelelnek az edoxabán adagjának és koncentrációjának. Az FXa gátlás eredményeképpen az edoxabán megnyújtja a véralvadási tesztek – pl. PT és aPTT – idejét. A véralvadási vizsgálatok eredményeiben megfigyelt változások a terápiás adag esetén várhatóak, viszont a változások csekélyek és nagy variabilitást mutatnak, így nem alkalmasak az edoxabán antikoaguláns hatásának monitorozására.

A koagulációs markerek hatásai rivaroxabánról, dabigatránról vagy apixabánról edoxabánra való átállás esetén

Klinikai farmakológiai vizsgálatokban egészséges vizsgálati alanyok napi egyszer 20 mg rivaroxabánt, napi kétszer 150 mg dabigatránt, vagy napi kétszer 5 mg apixabánt, majd a 4. napon 60 mg egyszeri adag edoxabánt kaptak. A PT-re és egyéb koagulációs markerekre (pl. anti-FXa, aPTT) gyakorolt hatást meghatározták. A 4. napon az edoxabánra való átállást követően a PT azonos volt a rivaroxabán és apixabán kezelés 3. napján mérttel. A dabigatrán esetében magasabb aPTT aktivitást figyeltek meg, amikor az edoxabán alkalmazását dabigatrán kezelés előzte meg, mint csak edoxabán kezelést követően. Ezt a dabigatrán áthúzó hatásának tulajdonítják, de nem nyújtotta meg a vérzési időt.

Ezen adatok alapján ezekről az antikoagulánsokról edoxabánra való átálláskor az edoxabán első adagját be lehet adni az előző antikoaguláns következő tervezett adagjának időpontjában (lásd 4.2 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Stroke és szisztémás embolizáció megelőzése

Az edoxabán pitvarfibrillációs klinikai programot arra tervezték, hogy kimutassa az edoxabán két dóziscsoportjának a stroke és szisztémás embolizáció megelőzésében, NVAF-ban szenvedő, olyan betegekénél mutatott, warfarinhoz viszonyított hatásosságát és biztonságosságát, akiknél a stroke és a szisztémás embóliás események (SEE) kockázata közepes vagy magas.

A pivotális ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban (eseményvezérelt, fázis 3, multicentrikus, randomizált, kettős vak, a gyógyszerformára nézve is kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálat) 2,8-os átlag pangásos szívelégtelenség, hypertonia, életkor ≥ 75 év, diabetes mellitus, stroke (CHADS₂) pontszám mellett 21 105 beteget randomizáltak napi egyszer 30 mg edoxabán kezelésre vagy napi egyszer 60 mg edoxabán kezelésre vagy warfarin kezelésre. A betegek adagját mindkét edoxabán kezelési csoportban megfelezték, ha az alábbi klinikai faktorok közül egy vagy több fennállt: közepes mértékű vesekárosodás (CrCl 30 – 50 ml/perc), alacsony testsúly (≤ 60 kg) vagy bizonyos P-gp-inhibitorok (verapamil, kinidín, dronedaron) egyidejű alkalmazása.

Az elsődleges hatásossági végpont a stroke és SEE alkotta összetett végpont volt. Másodlagos hatásossági végpontok voltak többek között: stroke, SEE és cardiovascularis (CV) mortalitás alkotta összetett végpont, a jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény (major adverse cardiovascular event – MACE), amelynek összetevői a nem halálos myocardialis infarctus, nem halálos stroke, nem halálos SEE, CV vagy vérzés eredetű halálozás; illetve a stroke, SEE és ösztörtalitás alkotta összetett végpont.

A vizsgálati készítmény medián expozíciója a 60 mg és 30 mg edoxabán kezelési csoportban egyaránt 2,5 év volt. A medián utánkövetés a 60 mg és 30 mg edoxabán kezelési csoportban egyaránt 2,8 év volt. A medián vizsgálati alany-év expozíció 15 471 volt a 60 mg kezelési csoportban, és 15 840 a 30 mg kezelési csoportban, illetve a medián vizsgálati alany-év utánkövetés 19 191 volt a 60 mg kezelési csoportban és 19 216 a 30 mg kezelési csoportban.

A warfarin-csoportban a medián TTR (terápiás tartományban töltött idő, INR 2,0 és 3,0 között) 68,4% volt.

A hatásosság fő elemzésének célja az edoxabán warfarinnal szembeni non-inferioritásának igazolása volt a kezelés alatt vagy az utolsó adag bevitelétől számított 3 napon belül előforduló első stroke vagy SEE tekintetében, a kezelésbe bevont módosított (modified intention to treat, mITT) populációban. A 60 mg edoxabán nem volt rosszabb, mint a warfarin, a stroke vagy SEE, mint elsődleges hatásossági végpont tekintetében (a relatív házárd (HR) 97,5%-os konfidencia intervallumának (CI) felső határértéke az előre meghatározott 1,38-os non-inferioritási küszöb alatt volt) (4. táblázat).

4. táblázat: SEE az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban (mITT, kezelés alatti időszak)

Elsődleges végpont	60 mg edoxabán (30 mg-os csökkentett adag) (N = 7012)	Warfarin (N = 7012)
Első stroke/SEE^a		
n	182	232
Eseményhányados (%/év) ^b	1,18	1,50
HR (97,5%-os CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
Non-inferioritási p-érték ^c	<0,0001	
Első ischaemiás stroke		
n	135	144
Eseményhányados (%/év) ^b	0,87	0,93
HR (95%-os CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Első vérzéses stroke		
n	40	76
Eseményhányados (%/év) ^b	0,26	0,49
HR (95%-os CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Első SEE		
n (%/év) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95%-os CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Rövidítések: HR = relatív hazard (Hazard Ratio) a warfarinnal szemben, CI = konfidencia intervallum, n = események száma, mITT = kezelésbe bevont, módosított, N = vizsgálati alanyok száma a mITT populációban, SEE = szisztémás embóliás esemény (Systemic Embolic Event).

^a Egy vizsgálati alany több sorban szerepelhet.

^b Az eseményhányados (%/év) az események száma/betegévenkénti expozíció hányadossal kerül kiszámításra.

^c A kétoldalas p-érték alapja az 1,38-os non-inferioritási küszöb.

A teljes vizsgálati időszakban az ITT populációban (az előnyösebb hatás kimutatására összeállított elemzés) 296 vizsgálati alanynál fordult elő megállapított stroke vagy SEE (1,57% évente) a 60 mg edoxabánnal kezelt csoportjában, míg a warfarin-csoportban 337 vizsgálati alanynál (1,80% évente). A warfarinnal kezelt vizsgálati alanyokhoz képest a 60 mg edoxabánnal kezelt csoportjában a relatív hazard 0,87 volt (99%-os CI: 0,71; 1,07; p = 0,08 a szuperioritás tekintetében).

Alcsoport analízisekben a 60 mg-os kezelési csoportban azoknál a betegeknél, akiknél 30 mg-ra csökkentették az adagot az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban (testsúly ≤ 60 kg, közepes mértékű vesekárosodás vagy P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása miatt), az eseményhányados 2,29% volt évente az elsődleges végpontig, összehasonlítva a warfarin-csoportban kezelt vizsgálati alanyok 2,66%-os évi eseményhányadosával [HR (95% CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Az előre meghatározott fő alcsoportok (szükség szerinti adagcsökkentéssel) hatásossági eredményei – beleértve az életkort, testsúlyt, nemet, vesefunkciót, korábbi stroke-ot vagy TIA-t, diabetest és P-gp-inhibitorokat – általában konzisztensek voltak a vizsgálatban értékelt összpopuláció elsődleges hatásossági eredményeivel.

Az elsődleges végpont HR értéke (60 mg edoxabán warfarinnal szemben) a warfarinra vonatkozóan 0,73 – 0,80 volt a 3 legalacsonyabb kvartilisban (INR TTR ≤ 57,7% és ≤ 73,9% között) a terápiás tartományba eső (INR TTR – INR in the target range), alacsonyabb átlagos INR idővel rendelkező vizsgálohelyeken. Az érték 1,07 volt a warfarin kezeléssel legjobb kontrollt elérő vizsgálohelyeken (a 4. kvartilisban az INR-értékek > 73,9%-a a terápiás tartományban volt).

Statistikailag szignifikáns kölcsönhatás volt az edoxabán és a warfarin fő vizsgálati végpontra (stroke/SEE) és veseműködésre (p-érték: 0,0042; mITT, teljes vizsgálati időszak) gyakorolt hatása között.

Az 5. táblázat mutatja be az ischaemiás stroke/SEE előfordulását CrCl kategóriák szerint az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálat NVAF-ban szenvedő betegek esetében. A CrCl növekedésével mindkét kezelési csoportban csökkent az események gyakorisága.

5. táblázat: Ischaemiás stroke/SEE esetek száma CrCl kategóriák szerint az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban, mITT elemzési adatkészlet a teljes vizsgálati időszak alatt

CrCl alcsoport (ml/perc)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95%-os CI)
	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	
≥ 30 - ≤ 50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 - ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 - ≤ 90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 - ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 - ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Rövidítések: CrCl = kreatinin-clearance; N = vizsgálati alanyok száma az mITT-populációban a teljes vizsgálati időszak alatt; mITT = kezelésbe bevont, módosított; n = betegek száma az alcsoportban; HR = relatív hazard (Hazard Ratio) a warfarinnal szemben, CI = konfidencia intervallum.

*HR-t nem számítottak, ha az eseményszám 5 alatti volt egy kezelési csoportban.

A veseműködési alcsoportokon belül a másodlagos hatásossági végpontok tekintetében kapott eredmények összhangban voltak az elsődleges végpontok eredményeivel.

Szuperioritási próbát az ITT összesített vizsgálati időszakon végeztek.

A 60 mg-os edoxabán kezelési csoportban kevesebb vizsgálati alanyán fordult elő stroke és SEE, mint a warfarin-csoportban (1,57%, illetve 1,80% évente); a HR 0,87 volt (99% CI: 0,71; 1,07, szuperioritási p = 0,0807).

Az előre meghatározott összesített végpontokat illetően a 60 mg-os edoxabán kezelési csoportnak a warfarinnal való összehasonlításakor a HR-értékek (99% CI) a következők voltak: stroke, SEE és CV mortalitás esetében 0,87 (0,76; 0,99), MACE esetében 0,89 (0,78; 1,00), illetve stroke, SEE és összmortalitás esetében 0,90 (0,80; 1,01).

Az összmortalitás (megállapított halálesetek) az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban 769 volt (3,99% évente) a 60 mg (30 mg-os csökkentett adag) edoxabánt szedő vizsgálati alanyok esetében a warfarin-csoportban észlelt 836-tal szemben (4,35% évente) [HR (95% CI): 0,91 (0,83, 1,01)].

Az összmortalitás (megállapított halálesetek) veseműködési alcsoportonként (edoxabán vs. warfarin): CrCl 30-≤ 50 ml/perc [HR (95% CI): 0,81 (0,68, 0,97)]; CrCl > 50-< 80 ml/perc [HR (95% CI): 0,87 (0,75, 1,02)]; CrCl ≥ 80 ml/perc [HR (95% CI): 1,15 (0,95, 1,40)].

60 mg edoxabán (30 mg-os csökkentett adag) a warfarinhoz viszonyítva alacsonyabb cardiovascularis mortalitási arányt eredményezett [HR (95% CI): 0,86 (0,77; 0,97)].

A cardiovascularis mortalitásra vonatkozóan megállapított hatásossági adatok veseműködési alcsoportonként (edoxabán vs. warfarin): CrCl 30-≤ 50 ml/perc [HR (95% CI): 0,80 (0,65, 0,99)]; CrCl > 50-< 80 ml/perc [HR (95% CI): 0,75 (0,62, 0,90)]; CrCl ≥ 80 ml/perc [HR (95% CI): 1,16 (0,92, 1,46)].

Az elsődleges biztonságossági végpont a major vérzés volt.

A major vérzés és egyéb vérzések kockázata a 60 mg-os edoxabán kezelési csoportban jelentősen csökkent a warfarin-csoporthoz viszonyítva (2,75%, illetve 3,43% évente) [HR (95% CI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], ICH (intracranialis vérzés) (0,39%, illetve 0,85% évente) [HR (95% CI): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] (6. táblázat).

A halálos kimenetelű vérzések előfordulása szintén jelentősen csökkent a 60 mg-os edoxabán kezelési csoportban a warfarin-csoporthoz viszonyítva (0,21% és 0,38%) [HR (95% CI): 0,55 (0,36; 0,84); szuperioritási p = 0,0059], főként a halálos kimenetelű ICH vérzések csökkenésének köszönhetően [HR (95% CI): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

6. táblázat: Vérzéses események az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban – kezelés közben végzett biztonságossági analízis

	60 mg edoxabán (30 mg-os csökkentett adag) (N = 7012)	Warfarin (N = 7012)
Major vérzés		
n	418	524
Eseményhányados (%/év) ^a	2,75	3,43
HR (95% CI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-érték	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Eseményhányados (%/év) ^a	0,39	0,85
HR (95% CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Halálos kimenetelű vérzés		
n	32	59
Eseményhányados (%/év) ^a	0,21	0,38
HR (95% CI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM vérzés		
n	1214	1396
Eseményhányados (%/év) ^a	8,67	10,15
HR (95% CI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Bármely igazolt vérzés^c		
n	1865	2114
Eseményhányados (%/év) ^a	14,15	16,40
HR (95% CI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Rövidítések: ICH = intracranialis vérzés, HR = relatív hazard warfarinnal szemben, CI = konfidencia intervallum, CRNM = klinikailag releváns, nem major, n = vizsgálati alanyok száma, akiknél esemény fordult elő, N = vizsgálati alanyok száma a biztonságossági populációban.

^a Az eseményhányados (%/év) az események száma/vizsgálati alany-év expozíció képlettel kerül kiszámításra.

^b ICH közé tartozik az elsődleges vérzéses stroke, a subarachnoidealis vérzés, az epi/subduralis vérzés és az ischaemiás stroke jelentős haemorrhagiás conversióval. Az ICH szám tartalmaz minden, a megállapított cerebrovascularis és nem intracranialis vérzések elektronikus adatlap (eCRF) adatlapjain rögzített ICH-t, amelyet az értékelők igazoltak.

^c 'Bármely igazolt vérzés' kategóriájába tartozik minden, az értékelő által klinikailag nyilvánvalónak minősített vérzés.

Megjegyzés: egy vizsgálati alany több alkategóriában is szerepelhet, ha abba a kategóriába tartozó esemény fordult nála elő. Minden kategória első eseménye szerepel az elemzésben.

A 7., 8. és 9. táblázatok mutatják be a major vérzés, halálos kimenetelű vérzés és intracranialis vérzés előfordulását CrCl kategóriák szerint az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálat NVAF-ban szenvedő betegek esetében. A CrCl növekedésével mindkét kezelési csoportban csökkent az események gyakorisága.

7. táblázat: Major vérzéssel járó esetek száma CrCl kategóriák szerint az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban, a kezelés alatti időszakra vonatkozó biztonságossági elemzés^a

CrCl alcsoport (ml/perc)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95%-os CI)
	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	
≥ 30 - ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 - ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 - ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 - ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 - ≤ 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)

8. táblázat: Halálos kimenetelű vérzéssel járó esetek száma CrCl kategóriák szerint az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban, a kezelés alatti időszakra vonatkozó biztonságossági elemzés^a

CrCl alcsoport (ml/perc)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95%-os CI)
	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	
≥ 30 - ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 - ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 - ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 - ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 - ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

9. táblázat: Intracranialis vérzés eseteinek száma CrCl kategóriák szerint az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban, a kezelés alatti időszakra vonatkozó biztonságossági elemzés^a

CrCl alcsoport (ml/perc)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95%-os CI)
	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	
≥ 30 - ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 - ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 - ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 - ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 - ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Rövidítések: N = vizsgálati alanyok száma az mITT-populációban a teljes vizsgálati időszak alatt, mITT = kezelésbe bevont, módosított; n = betegek száma az alcsoportban; HR = relatív hazard warfarinnal szemben; CI = konfidencia intervallum

*HR-t nem számítottak, ha az eseményszám 5 alatti volt egy kezelési csoportban.

^a A kezelés alatti időszak: a vizsgálati készítmény első adagjától az utolsó adagig eltelt idő plusz 3 nap.

Alcsoport analízisekben a 60 mg-os kezelési csoport azon vizsgálati alanyainál, akiknél az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban 60 kg vagy annál alacsonyabb testsúly, közepes mértékű vesekárosodás vagy P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása miatt az adagot 30 mg-ra csökkentették, a 30 mg-os csökkentett edoxabán adagot szedő betegek közül 104-nél (3,05% évente), a csökkentett adagú warfarint szedők közül 166-nál (4,85% évente) fordult elő major vérzéses esemény [HR (95% CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

Az ENGAGE-AF-TIMI 48 vizsgálatban az összesített klinikai kimenetel (első stroke, SEE, major vérzés és bármely eredetű halálozás; mITT populáció, a vizsgálat teljes időtartama) jelentős javulást mutatott az edoxabán javára, amikor a 60 mg-os edoxabán-csoportot warfarinnal hasonlították össze (HR (95% CI): 0,89 (0,83; 0,96) p = 0,0024).

DVT kezelése, PE kezelése és ismétlődő DVT és PE (VTE) megelőzése

Az edoxabán vénás thromboembolia (VTE) klinikai programot arra tervezték, hogy kimutassa az edoxabán hatásosságát és biztonságosságát DVT és PE kezelésében, illetve az ismétlődő DVT és PE megelőzésében.

A pivotális Hokusai-VTE vizsgálatban 8292 vizsgálati alanyt randomizáltak kezdeti heparin kezelésre (enoxaparinra vagy nem frakcionált heparinra), amelyet napi egyszer 60 mg edoxabán vagy komparátor kezelés követett. A komparátor karon a vizsgálati alanyok egyszerre kaptak kezdeti heparin kezelést és warfarint 2,0 és 3,0 közötti INR-értékre titrálva, ezután csak warfarint kaptak. A kezelés időtartama 3 és 12 hónap között volt, a vizsgálóorvos elbírálásának megfelelően, amelyet a beteg klinikai jellemzői alapján állapított meg.

Az edoxabánnal kezelt betegek többsége fehér bőrű (69,6%) és ázsiai (21,0%) volt, 3,8%-uk volt fekete bőrű, és 5,3%-ukat egyéb rasszhoz tartozóként kategorizálták.

A kezelés időtartama legalább 3 hónap volt 3718 (91,6%), edoxabánt kapó vizsgálati alany esetében, szemben 3727 (91,4%), warfarint kapó alannyal, illetve legalább 6 hónap volt 3495 (86,1%) edoxabánt kapó vizsgálati alany esetében, szemben 3491 (85,6%) warfarin alannyal, valamint legalább 12 hónap volt 1643 (40,5%), edoxabánt kapó vizsgálati alany esetében, szemben 1659 (40,4%), warfarint kapó vizsgálati alannyal.

Az elsődleges hatásossági végpont a tünetekkel járó VTE ismétlődése volt, amelyet az ismétlődő, tünetekkel járó DVT, a nem halálos, tünetekkel járó PE és a halálos kimenetelű PE alkotta összetett végpontként definiáltak a 12 hónapos vizsgálati időszak alatt. Másodlagos hatásossági összetett végpont volt az ismétlődő VTE klinikai kimenetele és az ösztörtalitás.

Napi egyszer 30 mg edoxabánt alkalmaztak azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknél az alábbi klinikai jellemzők közül egy vagy több előfordult: közepes mértékű vesekárosodás (CrCl 30-50 ml/perc), testsúly ≤ 60 kg, bizonyos P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása.

A Hokusai-VTE vizsgálatban (10. táblázat) az edoxabán nem bizonyult rosszabbnak a warfarinnál az elsődleges hatásossági végpontot, az ismétlődő VTE-t tekintve, amely az edoxabán-csoportban 4118 vizsgálati alany közül 130-nál fordult elő (3,2%), szemben a warfarin-csoporttal, ahol 4122 vizsgálati alany közül 146-nál fordult elő (3,5%) [HR (95% CI): 0,89 (0,70; 1,13); non-inferioritási $p < 0,0001$]. A warfarin-csoportban a medián TTR (INR 2,0 és 3,0 között) 65,6% volt. A PE-ban szenvedő vizsgálati alanyok (DVT-vel vagy anélkül) közül 47 edoxabánt (2,8%) és 65 warfarint kapó vizsgálati alany (3,9%) fordult elő ismétlődő VTE [HR (95% CI): 0,73 (0,50; 1,06)].

10. táblázat: Hokusai-VTE vizsgálat hatásossági eredményei – mITT populáció, teljes vizsgálati időszak

Elsődleges végpont	60 mg edoxabán (30 mg-os csökkentett adag) (N = 4118)	Warfarin (N = 4122)	Edoxabán vs warfarin HR (95% CI) ^b p-érték
Összes vizsgálati alany ismétlődő, tünetekkel járó VTE-vel, ^c n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-érték < 0,0001 (non-inferioritási)
PE DVT-vel vagy anélkül	73 (1,8)	83 (2,0)	
Halálos PE vagy haláleset ahol a PE nem zárható ki	24 (0,6)	24 (0,6)	
Nem halálos PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Csak DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; DVT = mélyvénás thrombosis (deep venous thrombosis); mITT = kezelésbe bevont, módosított (modified intent-to-treat); HR = relatív hazard (hazard ratio); N = vizsgálati alanyok száma az mITT populációban; PE = pulmonalis embolia; VTE = vénás thromboemboliás események.

- ^a Az elsődleges hatásossági végpont a megállapított, tünetekkel járó, visszatérő VTE (vagyis a DVT-ből, nem halálos kimenetelű PE-ből és halálos kimenetelű PE-ből álló összetett végpont).
- ^b A HR, kétoldalas CI Cox-féle arányos regressziós hazard modellen alapul, amely kovariánsként magába foglalja a kezelést, valamint a következő randomizációs rétegzési tényezőket: fennálló diagnózis (PE DVT-sal vagy anélkül, csak DVT), kiindulási kockázati tényezők (átmeneti tényezők, összes egyéb) és 30 mg-os edoxabán/edoxabán placebo dózis alkalmazásának szükségessége a randomizáláskor (igen/nem).
- ^c Az előre meghatározott 1,5-es non-inferioritási küszöbre vonatkozó p-érték.

Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknél az adagot 30 mg-ra csökkentették (jellemzően alacsony testsúly vagy vesefunkció miatt), 15 edoxabánt szedő (2,1%) és 22 warfarint szedő (3,1%) vizsgálati alanyánál fordult elő ismétlődő VTE [HR (95% CI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Az ismétlődő VTE és az ösztörtalitás másodlagos összetett végpont az edoxabán-csoportban 138 vizsgálati alanyánál (3,4%), a warfarin-csoportban 158 vizsgálati alanyánál (3,9%) fordult elő [HR (95% CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

A Hokusai-VTE vizsgálatban az ösztörtalitás (megállapított halálesetek) 136 volt (3,3%) a 60 mg edoxabánt (30 mg-os csökkentett adagot) szedő vizsgálati alanyok esetében, míg a warfarin esetében 130 (3,2%) volt.

PE-ban szenvedő vizsgálati alanyok egy előre meghatározott alcsoport analizisében 447 (30,6%) edoxabánnal, illetve 483 (32,2%) warfarinnal kezelt vizsgálati alanynál igazolták PE és N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid (NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml előfordulását. Az elsődleges hatásossági végpont 14, edoxabánnal (3,1%), illetve 30, warfarinnal kezelt vizsgálati alanynál (6,2%) fordult elő [HR (95% CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Az előre meghatározott fő alcsoportok (szükség szerinti adagcsökkentéssel) biztonságossági eredményei – beleértve az életkort, testsúlyt, nemet és vesefunkciót – összhangban voltak a vizsgálat során tanulmányozott összpobláció elsődleges biztonságossági eredményeivel.

Az elsődleges biztonságossági végpont a klinikailag releváns vérzés (major vagy klinikailag releváns, nem major) volt.

A 11. táblázat összefoglalja a kezelési szakaszban végzett biztonságossági analízis során megállapított vérzéseményeket.

A klinikailag releváns vérzés (major vagy klinikailag releváns, nem major (CRNM) vérzések alkotta összetett végpont) elsődleges biztonságossági végpont tekintetében az edoxabán-csoportban jelentősen csökkent a kockázat a warfarinhoz viszonyítva, mivel az edoxabán-csoportban 4118 vizsgálati alany közül 349-nél (8,5%), a warfarin-csoportban 4122 vizsgálati alany közül 423-nál (10,3%) fordult elő [HR (95% CI): 0,81 (0,71; 0,94); superioritási $p = 0,004$].

11. táblázat: Vérzésemények a Hokusai-VTE vizsgálatban – kezelés alatti időszak biztonságossági analízise^a

	60 mg edoxabán (30 mg-os csökkentett adag) (N = 4118)	Warfarin (N = 4122)
Klinikailag releváns vérzés (Major és CRNM),^b n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-érték	0,004 (superioritási próba)	
Major vérzés n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% CI)	0,84 (0,59; 1,21)	
Végzetes ICH	0	6 (0,1)
Nem végzetes ICH	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM vérzés		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Összes vérzés		
n	895 (21,7)	1056 (25,6)
HR (95% CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Rövidítések: ICH = intracranialis vérzés, HR = relatív hazard warfarinnal szemben, CI = konfidencia intervallum, N = vizsgálati alanyok száma a biztonságossági populációban, n = események száma, CRNM = klinikailag releváns, nem major

^a Kezelés alatti időszak: a vizsgálati készítmény első adagjától az utolsó adagig eltelt idő plusz 3 nap.

^b Elsődleges biztonságossági végpont: klinikailag releváns vérzés (major és klinikailag releváns, nem major vérzések alkotta összetett végpont).

Alcsoport analizisekben azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknél az adagot 30 mg-ra csökkentették a Hokusai-VTE vizsgálatban 60 kg vagy annál alacsonyabb testsúly, közepes mértékű vesekárosodás

vagy P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása miatt, a 30 mg-os csökkentett edoxabán adagot szedő betegek közül 58-nál (7,9%), a warfarint szedők közül 92-nél (12,8%) fordult elő major vérzéses vagy CRNM esemény [HR (95%): 0,62 (0,44, 0,86)].

A Hokusai-VTE vizsgálatban az összesített klinikai kimenetel (ismétlődő VTE, major vérzés és ösztörtalitás; mITT populáció, a vizsgálat teljes időtartama) HR-értéke 1,00 volt (0,85, 1,18) (95% CI), amikor az edoxabánt warfarinnal hasonlították össze.

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója NVAF-ban szenvedő, magas CrCl-ű (CrCl > 100 ml/perc) betegeknél

Elvégeztek egy specifikus, randomizált, kettős-vak vizsgálatot (E314) 607, NVAF-ban szenvedő, magas CrCl-ű (a Cockcroft-Gault-képlet alapján mérve CrCl > 100 ml/perc) betegnél, melynek elsődleges célja a naponta egyszer alkalmazott 60 mg edoxabán PK/PD paramétereinek értékelése volt 75 mg napi egyszeri alkalmazásával összevetve. Az elsődleges PK/PD végponton kívül a vizsgálatban a 12 hónapos kezelési szakasz során előfordult stroke és vérzés is klinikai végpontként szerepelt.

A magas CrCl -ű (> 100 ml/perc) alcsoportban a napi egyszeri 75 mg-os edoxabán-dózis a vártak megfelelően kb. 25%-os növekedést eredményezett az expozícióban a napi egyszeri 60 mg-os edoxabán-dózishoz képest.

Az igazolt esetnek minősített, a hatásosságot jelző eseményként stroke-ból/tranziens ischaemiás attackból (TIA)/szisztémás emboliás eseményből (SEE) álló összetett végpontot tapasztaló vizsgálati alanyok száma kevés volt; 2 stroke-os eset fordult elő a 60 mg-os edoxabán-csoportban (0,7%; 95%-os CI: 0,1-2,4%), és 3 stroke-os eset a 75 mg-os edoxabán csoportban (1%; 95%-os CI: 0,2- 2,9%). Major vérzésnek ítélt esemény 2 (0,7%; 95%-os CI: 0,1-2,4%) vizsgálati alanyánál fordult elő a 60 mg edoxabánnal kezelt csoportban, ezzel szemben 3 (1,0%; 95%-os CI: 0,2-2,9%) vizsgálati alanyánál a 75 mg edoxabánnal kezelt csoportban. A 60 mg-os edoxabán-csoportban észlelt 2 major vérzés közül az egyik kritikus területen/szervben (intraocularisan) lépett fel, míg a másik major vérzés intramuscularis vérzés volt. A 75 mg-os edoxabán-csoportban észlelt 3 major vérzés közül kettő kritikus területen/szervben (intracerebralisán/1 végzetes kimenetelű volt) lépett fel, egy pedig felső gastrointestinalis (GI) vérzés volt (életveszélyes). Fellépett továbbá 9 (3%) klinikailag releváns nem major (CRNM) vérzés a 60 mg-os edoxabán-csoportban és 7 (2,3%) CRNM vérzés a 75 mg-os edoxabán-csoportban.

Az E314 klinikai vizsgálaton kívül végeztek egy prospektív, multinacionális, multicentrikus, forgalomba hozatal utáni obszervációs vizsgálatot is (ETNA-AF) 10 európai országban, amelybe 13 980 vizsgálati alanyt vontak be. Ebben a populációban 1826 vizsgálati alanyánál volt 100 ml/perc feletti a CrCl, és a betegek 60 mg edoxabánt kaptak az alkalmazási előírásban szereplő adagolási kritériumoknak megfelelően. Az ischaemiás stroke-ból, illetve szisztémás embóliából álló összetett végpont éves előfordulási gyakorisága 0,39%/év volt, major vérzés pedig 0,73%/év gyakorisággal lépett fel.

Az ENGAGE AF, az E314 és az ETNA-AF vizsgálatokból származó adatok összességét tekintve, a 60 mg edoxabánnal kezelt, NVAF-ban szenvedő, magas CrCl-ű betegeknél az ischaemiás stroke/szisztémás embólia várható éves előfordulási gyakorisága ≤ 1%. A NVAF-ban szenvedő, magas CrCl-ű (> 100 ml/perc) betegeknél a dózis 60 mg fölé történő emelése várhatóan nem biztosít további védelmet a stroke ellen, és a mellékhatások fokozott előfordulásával társulhat. Ennélfogva ezeknél a betegeknél az egyéni thromboemboliás kockázat és a vérzési kockázat gondos értékelése után a naponta egyszer 60 mg-os adagolás ajánlott (lásd 4.4 pont).

Cardioversión áteső betegek

Elvégeztek egy multicentrikus, prospektív, randomizált, nyílt elrendezésű, maszkolt végpont-értékelésű vizsgálatot (ENSURE-AF) 2199 (oralis antikoaguláns kezelésben korábban nem részesült, illetve korábban már kezelt), NVAF-ban szenvedő, cardioversióra előjegyzett vizsgálati alany randomizálásával a naponta egyszer alkalmazott 60 mg edoxabán és a 2,0-3,0 közötti terápiás

INR-érték fenntartására beállított enoxaparin/warfarin (randomizálási arány 1:1) összehasonlítására, amelynek során warfarin mellett az átlagos TTR 70,8% volt. Összesen 2149 vizsgálati alanyt kezeltek edoxabánnal (N = 1067) vagy enoxaparin/warfarinnal (N = 1082). Az edoxabán kezelési csoportba tartozó vizsgálati alanyok naponta 30 mg-ot kaptak, amennyiben a következő klinikai tényezők közül egy vagy több fennállt: közepes fokú vesekárosodás (CrCl 30-50 ml/perc), alacsony testtömeg (≤ 60 kg) vagy specifikus P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása. Az edoxabán- és a warfarin-csoport betegeinek többségénél cardioversiót végeztek (az edoxabán-csoportban 83,7%-uknál, a warfarin-csoportban 78,9%-uknál) vagy spontán visszatért a sinus ritmusuk (az edoxabán-csoportban 6,6%-uknál, a warfarin-csoportban 8,6%-uknál). TEE-vezérelt (a kezelés megkezdésétől számított 3 napon belül) vagy hagyományos cardioversiót (legalább 21 napos előzetes kezelés) alkalmaztak. A cardioversiót követő 28 napon át folytatták a kezelést a vizsgálati alanyoknál.

Az összetett elsődleges hatásossági végpont a stroke-ból, SEE-ből, MI-ből és CV ösztörtalitätsból állt. Összesen 5 esemény (0,5%, 95%-os CI: 0,15%-1,06%) lépett fel az edoxabán-csoportba tartozó betegeknél (N = 1095) és 11 esemény (1,0%, 95%-os CI: 0,50%-1,78%) a warfarin-csoportban (N = 1104); esélyhányados (odds ratio, OR): 0,46 (95%-os CI: 0,12-1,43); ITT adatkészlet a teljes vizsgálati időszakban, melynek átlagos időtartama 66 nap.

Az összetett elsődleges biztonságossági végpont a major és CRNM vérzésből állt. Összesen 16 esemény (1,5%, 95%-os CI: 0,86%-2,42%) lépett fel az edoxabán-csoportba (N = 1067) tartozó betegeknél és 11 esemény (1,0%, 95%-os CI: 0-51%-1,81%) a warfarin-csoportban (N = 1082); OR: 1,48 (95%-os CI: 0,64-3,55); biztonságossági elemzési adatkészlet a kezelés alatti időszakban.

Ez a feltáró jellegű vizsgálat azt igazolta, hogy cardioversio végzésekor a major és CRNM vérzések, valamint a thromboembolia előfordulási gyakoriságai alacsonyak a két kezelési csoportban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az edoxabán vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az artériás thrombosis megelőzésében és a thromboembolia kezelésében és megelőzésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az edoxabán felszívódás után 1-2 óra múlva éri el a csúcspozíciót. Az abszolút biohasznosulás körülbelül 62%. Étellel együtt történő bevétel a csúcsexpozíciót változó mértékben növeli, de elenyésző hatása van az összexpozícióra. Az ENGAGE AF-TIMI 48 és a Hokusai-VTE vizsgálatokban az edoxabánt étellel és étel nélkül is alkalmazták. Az edoxabán 6,0-os vagy magasabb pH-n rosszul oldódik. Protonpumpa-gátlókkal való együttadásnak nem volt jelentős hatása az edoxabán expozíciójára.

Egy vizsgálatban, amelybe 30 egészséges egyént vontak be, a porrá tört, almapürébe kevert és szájon át alkalmazott, illetve a vízben szuszpendált és nasogastricus szondán keresztül alkalmazott 60 mg edoxabánnak mind az átlagos AUC-, mind az átlagos C_{max} -értéke bioekvivalens volt az ép tablettáéval. Tekintettel az edoxabán kiszámítható, dózisarányos farmakokinetikai profiljára, a vizsgálatból származó biohasznosulási eredmények nagy valószínűséggel az edoxabán alacsonyabb dózisaira is alkalmazhatóak.

Eloszlás

Az eloszlás kétfázisú. Az eloszlási térfogat átlaga (SD) 107 (19,9) l.

Az *in vitro* plazma fehérjekötődés körülbelül 55%. Napi egyszeri alkalmazás esetén az edoxabán nem kumulálódik (akkumulációs arány 1,14). A dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk 3 napon belül alakulnak ki.

Biotranszformáció

A plazmában a változatlan edoxabán a meghatározó forma. Az edoxabán (a karboxilészteráz 1 által mediált) hidrolízis, konjugáció vagy CYP3A4/5 általi oxidáció (< 10%) útján metabolizálódik. Az edoxabánnak három aktív metabolitja van, a hidrolízis során keletkező fő metabolit (M-4) aktív, és egészséges vizsgálati alanyokban az anyavegyület expozíciójának kevesebb mint 10%-át éri el. Az egyéb metabolitok expozíciója kevesebb mint 5%. Az edoxabán az efflux transzporter P-gp szubsztrátja, de nem szubsztrátja az uptake transzportereknek, mint amilyen a szerves anion polipeptid transzporter OATP1B1, a szerves anion transzporter OAT1 és OAT3, vagy a szerves kation transzporter OCT2. Aktív metabolitja az OATP1B1 szubsztrátja.

Elimináció

Egészséges vizsgálati alanyokban a becsült totális clearance 22 (\pm 3) l/óra, 50%-a a vesén keresztül ürül (11 l/óra). Az alkalmazott adag körülbelül 35%-a ürül a vesén keresztül. A fennmaradó clearance-ért a metabolizmus és a biliáris/emésztőrendszeri kiválasztás felelős. Szájon át történő alkalmazás esetén a $t_{1/2}$ 10-14 óra.

Linearitás/nem-linearitás

Az edoxabán 15 és 60 mg közötti adagok esetén egészséges vizsgálati alanyokban megközelítőleg a dózissal arányos farmakokinetikát mutat.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A veseműködés és a testsúly figyelembe vétele után az életkornak nem volt további, klinikailag jelentős befolyása az edoxabán farmakokinetikájára a NVAF pivotális fázis 3 vizsgálatának populációs farmakokinetikai analízise során (ENGAGE AF-TIMI 48).

Vesekárosodás

Enyhe (CrCl > 50 - 80 ml/perc), közepes mértékű (CrCl 30 - 50 ml/perc) és súlyos fokú (CrCl < 30 ml/perc, de nem dializált) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a plazma AUC 32%, 74%, illetve 72%-kal emelkedett a normális veseműködésű betegekhez viszonyítva. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél megváltozik a metabolikus profil, és nagyobb mennyiségű aktív metabolit képződik.

Az edoxabán plazmakoncentrációja és az anti-Xa faktor aktivitás között lineáris összefüggés áll fenn a veseműködéstől függetlenül.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, peritoneális dialízissel kezelt betegeknél az összexpozíció 93%-kal magasabb volt, mint egészséges vizsgálati alanyoknál.

Populációs farmakokinetikai modellezés azt igazolja, hogy az expozíció körülbelül megduplázódik súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (CrCl 15 – 29 ml/perc) esetében a normális veseműködésű betegekhez viszonyítva.

Az alábbi, 12. táblázat mutatja be az edoxabán anti-Xa aktivitását CrCl kategóriák szerint az egyes javallatok esetében.

12. táblázat: Az edoxabán anti-Xa faktor aktivitása CrCl szerint

Edoxabán adag	CrCl (ml/perc)	Edoxabán anti-Xa faktor aktivitás az adag beadása után (NE/ml) ¹	Edoxabán anti-Xa faktor aktivitás az adag beadása előtt (NE/ml) ²
Medián [2,5-97,5%-os tartomány]			
Stroke és szisztémás embólia megelőzése: NVAF			
30 mg naponta egyszer	≥ 30-≤ 50	2,92 [0,33-5,88]	0,53 [0,11-2,06]
60 mg naponta egyszer*	> 50-≤ 70	4,52 [0,38-7,64]	0,83 [0,16-2,61]
	> 70-≤ 90	4,12 [0,19-7,55]	0,68 [0,05-2,33]
	> 90-≤ 110	3,82 [0,36-7,39]	0,60 [0,14-3,57]
	> 110-≤ 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]
DVT kezelése, PE kezelése és ismétlődő DVT és PE (VTE) megelőzése			
30 mg naponta egyszer	≥ 30-≤ 50	2,21 [0,14-4,47]	0,22 [0,00-1,09]
60 mg naponta egyszer*	> 50-≤ 70	3,42 [0,19-6,13]	0,34 [0,00-3,10]
	> 70-≤ 90	2,97 [0,24-5,82]	0,24 [0,00-1,77]
	> 90-≤ 110	2,82 [0,14-5,31]	0,20 [0,00-2,52]
	> 110-≤ 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]

*Alacsony, 60 kg alatti testtömeg vagy bizonyos P-gp-gátlók egyidejű alkalmazása esetén dózissökkentés 30 mg-ra.

¹ Az adag beadása után megegyezik a C_{max}-értékkel (az adag beadása utáni mintákat az edoxabán alkalmazása után 1-3 órával vették le)

² Az adag beadása előtt megegyezik a C_{min}-értékkel

Bár az edoxabán-kezelés alatt nem szükséges a rutinszerű monitorozás, a véralvadásgátlásra gyakorolt hatás kalibrált kvantitatív anti-Xa teszttel becsülhető, ami bizonyos helyzetekben segíthet a klinikai döntésekben, pl. túladagolás és sürgős műtét esetén (lásd még 4.4 pont).

4 órás hemodialízis kezelés kevesebb mint 9%-kal csökkentette az össz edoxabán expozíciót.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek az egészséges kontrollcsoportéhoz hasonló farmakokinetikát és farmakodinámiát mutattak. Az edoxabánt nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Nemek közötti különbségek

A testsúly figyelembe vétele után a nemi különbségnek nem volt klinikailag jelentős befolyása az edoxabán farmakokinetikájára a NVAF fázis 3 vizsgálatának populációs farmakokinetikai analízise során (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnikai hovatarozás

Az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálat populációs farmakokinetikai analízise során a csúcs- és öszszexpozió hasonló volt ázsiai és nem ázsiai betegeknel.

Testsúly

Az NVAF-ban szenvedő betegek részvételével végzett ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálat populációs farmakokinetikai analízise során az átlagosan alacsony testsúlyú betegek (55 kg) esetében a C_{max} és az AUC 40%-, illetve 13%-kal emelkedett az átlagosan magas testsúlyú betegekhez (84 kg) viszonyítva. Fázis 3 vizsgálatokban (NVAF és VTE javallatokban egyaránt) a 60 kg-os vagy az alatti testsúlyú betegeknel az edoxabán adagját 50%-kal csökkentették, és hasonló hatásosságot, valamint kevesebb vérzést észleltek, mint a warfarinnal kezelt csoportban.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A PT, INR, aPTT és az anti-FXa lineárisan korrelál az edoxabán koncentrációkkal.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási vagy fototoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reproduktív toxikológia

Az edoxabán nagyobb dózisokban patkányoknál és nyulaknál hüvelyi vérzést okozott, de nem befolyásolta a felnőtt patkányok reprodukív teljesítményét.

Patkányoknál nem észleltek a hím vagy nőstény termékenységre gyakorolt hatásokat.

Állatokon végzett reprodukív vizsgálatok során nyulaknál az epehólyag elváltozásainak fokozott gyakoriságát észlelték 200 mg/kg-os adagnál, amely a teljes testfelszín alapján, mg/m^2 -ben mérve a 60 mg/nap maximális javasolt humán adag (maximum recommended human dose – MRHD) megközelítőleg 65-szöröse. Patkányoknál 300 mg/kg/nap (ami az MRHD-nek körülbelül 49-szerese) adag alkalmazásakor, illetve nyulaknál 200 mg/kg/nap (ami az MRHD-nek körülbelül 65-szöröse) adag alkalmazásakor emelkedett a posztimplantációs vetélések száma.

Az edoxabán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Környezeti kockázatbecslés

A hatóanyag, az edoxabán-tozilát a környezetben nem bomlik le (a megsemmisítésre vonatkozó útmutatást lásd 6.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mannit (E421)

Hidegen duzzadó keményítő

Kroszpovidon (E1202)

Hidroxipropil-cellulóz (E463)

Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Hipromellóz (E464)
Makrogol (8000)
Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553b)
Karnauba viasz

Roteas 15 mg filmtabletta

Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)

Roteas 30 mg filmtabletta

Vörös vas-oxid (E172)

Roteas 60 mg filmtabletta

Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Roteas 15 mg filmtabletta

PVC/alumínium buboréksomagolás 10 filmtablettát tartalmazó kartondobozban.
PVC/alumínium adagonként perforált buboréksomagolás 10 × 1 filmtablettát tartalmazó kartondobozban.

Roteas 30 mg filmtabletta

PVC/alumínium buboréksomagolás 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmtablettát tartalmazó kartondobozban.
PVC/alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban 10 × 1, 50 × 1 és 100 × 1 filmtablettát tartalmazó kartondobozban.
90 filmtablettát tartalmazó HDPE tartály PP csavaros kupakkal.

Roteas 60 mg filmtabletta

PVC/alumínium buboréksomagolás 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmtablettát tartalmazó dobozban.
PVC/alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban 10 × 1, 50 × 1 és 100 × 1 filmtablettát tartalmazó dobozban.
90 filmtablettát tartalmazó HDPE tartály PP csavaros kupakkal.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Roteas 15 mg filmtabletta

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg filmtabletta

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

Roteas 60 mg filmtabletta

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. április 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Roteas egyes tagállamokban történő forgalomba hozatala előtt a MAH-nak egyeztetnie kell a nemzeti illetékes hatósággal (national competent authority, NCA) az oktatóprogram tartalmát és formáját, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módjait és a program minden egyéb aspektusát illetően.

Az oktatóprogram célja a súlyos vérzések és haemorrhagiák kockázatának csökkentése a Roteas-val kezelt betegeknél a gyógyszert felíró orvosok figyelmének felhívása, valamint a megfelelő betegek kiválasztására, a helyes adagolásra és a kockázat kezelésére vonatkozó útmutató biztosítása útján. A program célja továbbá annak biztosítása, hogy azoknak az egészségügyi szakembereknek, akik fel fogják írni a Roteas-t, tudomásuk legyen a betegtájékoztató kártyáról, és a kártyát minden Roteas-val kezelt betegnek átadják, és minden beteggel áttanulmányozzák.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell róla, hogy az összes olyan tagállamban, amelyben forgalomba kerül a Roteas, minden egészségügyi szakember, aki várhatóan alkalmazni fogja a Roteas-t, megkapja a következő oktatóanyagot:

- Alkalmazási előírás (SmPC);
- Útmutató egészségügyi szakembereknek a gyógyszer felírásához;
- Betegtájékoztató kártya.

Az útmutató egészségügyi szakembereknek a gyógyszer felírásához a következő kulcsfontosságú elemeket kell, hogy tartalmazza:

- Megfelelő tájékoztatás a vérzés kockázatáról;
- A potenciálisan magasabb vérzési kockázatnak kitett populáció adatai;
- Ellenjavallatok;
- Dózismódosítási ajánlások a kockázatnak kitett populációkban, köztük a vese- vagy májkárosodásban szenvedő, alacsony testtömegű, és egyidejűleg bizonyos P-gp gátlókat alkalmazó betegeknél;
- Útmutató a Roteas-kezelésre vagy Roteas-kezelésről történő átállításhoz;
- Útmutató a műtétekkel vagy invazív beavatkozásokkal, illetve a kezelés átmeneti megszakításával kapcsolatban;
- A túladagolási esetek és a haemorrhagia kezelése;
- Véralvadási tesztek alkalmazása és ezek értelmezése;
- Minden beteget el kell látni betegtájékoztató kártyával és tájékoztatni kell a következőkről:
 - A vérzés okozta panaszok és tünetek, és hogy mikor kell egészségügyi szakemberhez fordulni;
 - A kezelésre vonatkozó utasítások betartásának fontossága;
 - A betegtájékoztató kártyát mindig maguknál kell tartaniuk;
 - Amennyiben bármilyen műtéti vagy invazív beavatkozásra szorulnak, akkor tájékoztatniuk kell az egészségügyi szakembereket arról, hogy Roteas-t szednek.

A betegtájékoztató kártyának tartalmaznia kell a biztonságossággal kapcsolatos következő kulcsfontosságú üzeneteket:

- A vérzés okozta panaszok és tünetek, és hogy mikor kell orvoshoz fordulni;
- A kezelésre vonatkozó utasítások betartásának fontossága;
- A betegtájékoztató kártyát mindig maguknál kell tartaniuk;
- Amennyiben bármilyen műtéti vagy invazív beavatkozásra szorulnak, akkor tájékoztatniuk kell az egészségügyi szakembereket arról, hogy Roteas-t szednek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A 15 MG-OS HATÁSERŐSSÉG KÜLSŐ DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Roteas 15 mg filmtabletta
edoxabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg edoxabán (tozilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

10 filmtabletta
10 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1152/001 10 filmtabletta
EU/1/16/1152/002 10 × 1 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Roteas 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

10 DARAB 15 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Roteas 15 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Berlin-Chemie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**10 x 1 DARAB 15 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ, ADAGONKÉNT
PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Roteas 15 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Berlin-Chemie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 30 MG-OS HATÁSERŐSSÉG KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Roteas 30 mg filmtabletta
edoxabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg edoxabán (tozilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
84 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta
100 filmtabletta
10 × 1 filmtabletta
50 × 1 filmtabletta
100 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Roteas 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

10 DARAB 30 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Roteas 30 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Berlin-Chemie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

14 DARAB 30 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Roteas 30 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Berlin-Chemie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H., K., Sze., Csüt., P., Szo., Vas.

A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 × 1 DARAB 30 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ, ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Roteas 30 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Berlin-Chemie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 30 MG-OS HATÁSERŐSSÉG KÜLSŐ DOBOZA ÉS A HDPE TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Roteas 30 mg filmtabletta
edoxabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg edoxabán (tozilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1152/029 90 filmtabletta (HDPE tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. (csak a tartály címkéjén kell feltüntetni.)

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Roteas 30 mg (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)
SN (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)
NN (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 60 MG-OS HATÁSERŐSSÉG KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Roteas 60 mg filmtabletta
edoxabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg edoxabán (tozilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
84 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta
100 filmtabletta
10 × 1 filmtabletta
50 × 1 filmtabletta
100 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Roteas 60 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

10 DARAB 60 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Roteas 60 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Berlin-Chemie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

14 DARAB 60 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Roteas 60 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Berlin-Chemie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H., K., Sze., Csüt., P., Szo., Vas.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**10 × 1 DARAB 60 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ, ADAGONKÉNT
PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Roteas 60 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Berlin-Chemie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 60 MG-OS HATÁSERŐSSÉG KÜLSŐ DOBOZA ÉS A HDPE TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Roteas 60 mg filmtabletta
edoxabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg edoxabán (tozilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1152/030 90 filmtabletta (HDPE tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. (csak a tartály címkéjén kell feltüntetni.)

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Roteas 60 mg (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)
SN (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)
NN (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)

BETEGTÁJÉKOZTATÓ KÁRTYA

BETEGTÁJÉKOZTATÓ KÁRTYA

Roteas

filmtabletta
edoxabán

Kérjük, ezt a kártyát mindig tartsa magánál!

Bármilyen orvosi kezelés vagy beavatkozás előtt mutassa be azt az Önt kezelő egészségügyi szakembernek, gyógyszerészének, sebészének vagy fogorvosának.

INFORMÁCIÓK A BETEGRŐL

A beteg neve:

Születési dátuma:

Kérjük, sürgősségi esetben lépjen kapcsolatba a következő személlyel:

Név:

Telefonszám:

A KEZELÉSRE VONATKOZÓ INFORMÁCIÓK

(Az orvos tölti ki)

A Roteas-t a következő napi egyszeri adagban írták fel: mg

Kezelés kezdete: / (éé/hh)

Vércsoport:

Egyéb gyógyszerek/betegségek:

INFORMÁCIÓK A GYÓGYSZERT FELÍRÓ ORVOSRÓL

Kérjük, további információkért vagy vészhelyzet esetén lépjen kapcsolatba a következő személlyel:

Az orvos neve:

Telefonszáma, praxis bélyegzője:

Az orvos aláírása:

EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ INFORMÁCIÓK

- A Roteas egy szájon át alkalmazható, Xa faktort gátló véralvadásgátló.

- Amennyiben invazív beavatkozás szükséges, a Roteas adását legalább 24 órával a beavatkozás előtt le kell állítani, és megfelelő elővigyázatossággal kell eljárni.
- A Roteas fokozhatja a vérzés kockázatát. Klinikailag jelentős vérzés esetén azonnal hagyja abba a kezelést.
- A véralvadási tesztek paraméterei, például a nemzetközi normalizált arány (INR), a prothrombin idő (PT) és az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) nem alkalmasak a Roteas hatásának monitorozására. Ugyanakkor egy kalibrált anti-Xa faktor teszt segíthet adatot szolgáltatni a klinikai döntések meghozatalához.

További információkért kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást.

Berlin-Chemie [LOGÓ]

TUDNIVALÓK A KEZELÉSÉRŐL

Önnek Roteas-t, egy véralvadásgátló gyógyszert írtak fel, ami hígítja a vért, és segít megelőzni a vérrögök kialakulását. Fontos, hogy pontosan a kezelőorvosa utasításainak megfelelően szedje a gyógyszert.

- Ha kihagyott egy adagot, azonnal vegye be, majd a következő naptól a megszokott módon folytassa a gyógyszer szedését. Ne vegye be egy napon a felírt adag kétszeresét!
- Ne kezdje meg semmilyen egyéb gyógyszer szedését (beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is), anélkül, hogy kezelőorvosával megbeszélte volna.
- Ne hagyja abba a Roteas szedését anélkül, hogy azt kezelőorvosával megbeszélte volna, mert ez fokozhatja Önnél a vérrög kialakulásának kockázatát.
- Kérjük, olvassa el a betegájékoztatót, amely a Roteas valamennyi dobozának belsejében megtalálható!

MIKOR KELL ORVOSHOZ FORDULNI?

VÉRZÉSVESZÉLY

Vérhígító gyógyszerek szedése – mint amilyen a Roteas is – fokozhatja Önnél a vérzés kockázatát. Ezért fontos, hogy tisztában legyen a vérzés okozta lehetséges panaszokkal és tünetekkel, és hogy **azonnal** beszéljen kezelőorvosával, ha a következők bármelyikét tapasztalja:

- Véraláfutás vagy bőr alatti bevérzés;
- Véres vizelet;
- Vér felköhögése;
- Vér vagy kávézacc-szerű hányadék;
- Hosszú ideig nem elállítható orrvérzés vagy vágott seb miatti vérzés;
- Szurokszínű széklet;
- Szédülés vagy hirtelen kialakuló fejfájás;
- Tisztázatlan eredetű fáradtság;
- Rendellenes hüvelyi vérzés, beleértve az erősebb vagy hosszán tartó menstruációt is.

Ha bármilyen szokatlan tünetet tapasztal, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Roteas 15 mg filmdoboz
Roteas 30 mg filmdoboz
Roteas 60 mg filmdoboz
edoxabán

Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Roteas és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Roteas szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Roteas-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Roteas-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Roteas és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az edoxabán hatóanyagot tartalmazó Roteas a véralvadásgátló gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez a gyógyszer az Xa faktor aktivitásának gátlásán keresztül segíti a vérrögződés megelőzését, ami a véralvadási folyamat egy fontos alkotóeleme.

A Roteas-t felnőtteknél alkalmazzák:

- **Agyi vérrögződés (sztrók) és egyéb vérerekben történő vérrögződés megelőzésére**, ha Ön nem billentyű eredetű pitvarfibrillációnak nevezett szívritmuszavarban szenved, és legalább egy további kockázati tényező – például szívelégtelenség, korábbi szélütés (sztrók) vagy magas vérnyomás – fennáll Önnél;
- **A láb vénáiban (mélyvénás trombózis) és a tüdő ereiben (tüdőembólia) keletkező vérrögök kezelésére, és a vérrögök ismételt kialakulásának megelőzésére** a láb és/vagy a tüdő ereiben.

2. Tudnivalók a Roteas szedése előtt

Ne szedje a Roteas-t

- ha allergiás az edoxabánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha jelenleg vérzés áll fenn Önnél;
- ha Önnek olyan betegsége vagy állapota van, amely fokozza a súlyos vérzés kockázatát (például gyomorfekély, agysérülés vagy agyvérzés, illetve a közelmúltban lezajlott agy- vagy szemműtét);
- ha Ön egyéb véralvadásgátló gyógyszert kap (pl. warfarin, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán vagy heparin), kivéve akkor, amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy egy vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ezen a kanülön keresztül, hogy az átjárható maradjon;
- ha Ön májbetegségben szenved, ami fokozott vérzési kockázathoz vezet;
- ha nem beállított magas vérnyomása van;
- ha Ön terhes vagy szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Roteas szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha fokozott Önnél a vérzés veszélye, ami például akkor fordulhat elő, ha Ön az alábbi betegségek bármelyikében szenved:
 - súlyos vesebetegsége van vagy ha művesekezelésben részesül;
 - súlyos májbetegsége van;
 - véralvadási zavarok esetén;
 - a szemfenéken található erek rendellenessége esetén (retinopátia);
 - közelmúltban lezajlott agyvérzés (koponyán belül vagy az agyban);
 - az agy vagy a gerincoszlop ereinek rendellenessége esetén;
- ha mechanikus műbillentyűje van

A Roteas 15 mg kizárólag a Roteas 30 mg készítményről K-vitamin antagonistára (például warfarinra) történő átálláskor alkalmazható (lásd 3. pont: Hogyan kell szedni a Roteas-t?).

A Roteas fokozott elővigyázatossággal alkalmazható,

- ha Önnek tudomása van arról, hogy az antifoszfolipid szindróma elnevezésű betegségben szenved (az immunrendszer rendellenessége, amely a vérrögök magasabb kockázatát eredményezi), tájékoztassa kezelőorvosát, aki eldönti, hogy szükség van-e a kezelés módosítására.

Ha műtéten kell átesnie,

- nagyon fontos, hogy a Roteas-t a műtét előtt és után pontosan azokban az időpontokban vegye be, amikor azt a kezelőorvos Önnek előírta. Ha lehetséges, a Roteas adását legalább 24 órával a műtét előtt le kell állítani. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mikor kezdheti el újra szedni a Roteas-t.
- Vészhelyzet esetén kezelőorvosa meghatározza a Roteas-val kapcsolatban indokolt teendőket.

Gyermekek és serdülők

A Roteas gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem alkalmazható. A gyógyszer gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs információ.

Egyéb gyógyszerek és a Roteas

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- gombás fertőzések kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (pl. ketokonazol);
- szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. dronedaron, kinidin, verapamil);
- véralvadást csökkentő egyéb gyógyszerek (pl. heparin, klopidogréll vagy K-vitamin antagonisták, mint a warfarin, acenokumarol, fenpropakumon vagy dabigatrán, rivaroxabán, apixabán);
- antibiotikumok (pl. eritromicin);
- a szervátültetést követő szervkilökődés megakadályozására szolgáló gyógyszerek (pl. ciklosporin);
- gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. naproxén vagy acetilszalicilsav);
- szelektív szerotonin-visszavétel gátlóknak vagy szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlóknak nevezett antidepresszáns gyógyszerek.

Ha a fentiek közül bármelyik érvényes az Ön esetében, szóljon kezelőorvosának a Roteas szedésének megkezdése előtt, mert ezek a gyógyszerek fokozhatják a Roteas hatását és a nem kívánatos vérzés kockázatát. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt a Roteas-val, és hogy megfigyelés alatt kell-e tartani Önt.

Ha az alábbiak bármelyikét szedi:

- néhány, az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál)
- közönséges orbáncfű, ami szorongás és enyhe depresszió kezelésére használt gyógynövény-készítmény
- rifampicin, ami egy antibiotikum

Ha a fentiek közül bármelyik érvényes az Ön esetében, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni a Roteas-t, mert a Roteas hatása csökkenhet. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt a Roteas-val, és hogy megfigyelés alatt kell-e tartani Önt.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Roteas-t, ha Ön terhes vagy szoptat. Ha fennáll a teherbeesés lehetősége, használjon megbízható fogamzásgátló módszert a Roteas szedése alatt. Ha Ön teherbe esik, miközben a Roteas-t szedi, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát, aki dönteni fog a kezelés további menetéről

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Roteas nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell szedni a Roteas-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer egy **60 mg-os** tablettá.

- **ha vesekárosodásban szenved,** az adagot kezelőorvosa napi egyszer egy **30 mg-os** tablettára csökkentheti.
- **ha testsúlya 60 kg vagy ennél alacsonyabb,** az ajánlott adag egy **30 mg-os** tablettá naponta egyszer.
- **ha kezelőorvosa úgynevezett P-gp gátló gyógyszereket írt fel önnek:** ilyen például a ciklosporin, a dronedaron, az eritromicin vagy a ketokonazol, az ajánlott adag egy **30 mg-os** tablettá naponta egyszer.

Hogyan kell bevenni a tablettát

A tablettát lehetőleg vízzel vegye be.

A Roteas bevehető étkezések közben vagy étkezések között is.

Ha nehézséget okoz a tablettá egészben történő lenyelése, beszéljen kezelőorvosával a Roteas bevitelének egyéb lehetőségeiről. A tablettá porrá törhető, és vízbe vagy almapürébe keverhető közvetlenül a bevétele előtt. Szükség esetén kezelőorvosa porrá törve is be tudja adni Önnek a Roteas tablettát gyomorszondán keresztül.

Lehet, hogy kezelőorvosa az alábbiak szerint megváltoztatja a véralvadásgátlóval történő kezelést:

A K-vitamin antagonistá tartalmú véralvadásgátló kezelésről (pl. warfarin) történő átállás Roteas-ra
Hagyja abba a K-vitamin antagonistá tartalmú gyógyszer (pl. warfarin) szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell majd végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell elkezdenie szedni a Roteas-t.

A nem K-vitamin antagonistá tartalmú, szájon át szedett véralvadásgátló kezelésről (dabigatrán, rivaroxabán vagy apixabán) történő átállás Roteas-ra

Hagyja abba az előző gyógyszerek (dabigatrán, rivaroxabán vagy apixabán) szedését, majd a következő esedékes adag időpontjában vegye be a Roteas-t.

Átállítás nem a gyomor-bélrendszeren keresztül adott (parenterális) véralvadásgátló gyógyszeről (pl. heparin) Roteas-ra

Hagyja abba a véralvadásgátló gyógyszer (pl. heparin) szedését, majd a véralvadásgátló következő tervezett adagjának időpontjában vegye be a Roteas-t.

Átállítás Roteas-ról K-vitamin antagonistákra (pl. warfarin)

Ha ön jelenleg **60 mg Roteas-t** szed:

Kezelőorvosa naponta egyszer egy 30 mg-os tablettára fogja csökkenteni az Ön Roteas adagját, és egy K-vitamin antagonistát (pl. warfarint) kell mellette szednie. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell majd végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell abbahagynia a Roteas szedését.

Ha ön jelenleg **30 mg (csökkentett adagú) Roteas-t** szed:

Kezelőorvosa naponta egyszer egy 15 mg-os tablettára fogja csökkenteni az Ön Roteas adagját, és egy K-vitamin antagonistát (pl. warfarint) kell mellette szednie. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell majd végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell abbahagynia a Roteas szedését.

Átállítás Roteas-ról nem K-vitamin antagonistá tartalmú, szájon át szedett véralvadásgátló (dabigatrán, rivaroxabán vagy apixabán) kezelésre

Hagyja abba a Roteas szedését, és a Roteas következő tervezett adagjának időpontjában kezdje el szedni a nem K-vitamin antagonistá véralvadásgátlót (dabigatrán, rivaroxabán vagy apixabán).

Átállítás Roteas-ról parenterális véralvadásgátlókra (pl. heparin)

Hagyja abba a Roteas szedését, és a Roteas következő tervezett adagjának időpontjában kezdje el alkalmazni a parenterális véralvadásgátlót (pl. heparin).

Kardioverzió (szívritmuszavar helyreállítása) áteső betegek:

Ha Önnél a kardioverzió nevű eljárást kell elvégezni szívritmuszavarának helyreállítására, akkor az agyban és a szervezet egyéb vérereiben a vérrögök kialakulásának megelőzése érdekében a kezelőorvosa által elmondott időpontokban szedje a Roteas-t.

Ha az előírtnál több Roteas-t vett be

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a szükségesnél több Roteas tablettát vett be!

A szükségesnél több Roteas alkalmazása fokozza a vérzés veszélyét.

Ha elfelejtette bevenni a Roteas-t

Azonnal vegye be a kimaradt tablettát, majd a következő naptól folytassa a napi egyszeri tablettával az előírásnak megfelelően. Ne vegyen be kétszeres adagot aznap a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Roteas szedését

Ne hagyja abba a Roteas szedését anélkül, hogy előtte ezt kezelőorvosával megbeszélné, mert a Roteas súlyos betegségek kezelésére és megelőzésre szolgál.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mint a hozzá hasonló többi gyógyszer (véralvadásgátló szerek), a Roteas is okozhat vérzést, mely akár életveszélyes is lehet. Bizonyos esetekben a vérzés fennállása esetleg nem nyilvánvaló.

Azonnal forduljon orvoshoz minden szűnni nem akaró vérzés esetén vagy ha tartós vagy nagy mennyiségű vérzés jeleit tapasztalja (túlzott gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzanat).

A kezelőorvos dönthet a szoros ellenőrzés vagy a gyógyszerelés megváltoztatása mellett is.

A lehetséges mellékhatások összefoglaló felsorolása:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasi fájdalom;
- laboratóriumi vizsgálattal kimutatott kóros májfunkciós értékek;
- bőr- vagy bőr alatti vérzés;
- vérszegénység (vörösvértestek alacsony száma);
- orrvérzés;
- hüvelyi vérzés;
- bőrküetés;
- vérzés a bélrendszerben;
- vérzés a szájban és/vagy torokban;
- véres vizelet;
- sérülést (szúrást) követő vérzés;
- gyomorvérzés;
- szédülés;
- hányinger;
- fejfájás;
- viszketés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérzés a szemben;
- műtétet követő vérzés a műtéti sebből;
- köhögés után vér a köpetben;
- vérzés az agyban;
- egyéb típusú vérzések;
- a vérlemezék csökkent száma a vérben (ami befolyásolhatja a véralvadást);
- allergiás reakció;
- csalánkiütés.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérzés az izmokban;
- vérzés az ízületekben;
- vérzés a hasüregben;
- vérzés a szívben;
- vérzés a koponyán belül;
- sebészeti beavatkozást követően jelentkező vérzés;
- allergiás sokk;
- bármely testrész allergiás reakció okozta duzzanata.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Roteas-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Roteas?

- A készítmény hatóanyaga az edoxabán (tozilát formájában).

Roteas 15 mg filmdoboz

Egy tableta 15 mg edoxabánt tartalmaz (tozilát formájában).

Roteas 30 mg filmdoboz

Egy tableta 30 mg edoxabánt tartalmaz (tozilát formájában).

Roteas 60 mg filmdoboz

Egy tableta 60 mg edoxabánt tartalmaz (tozilát formájában).

- Egyéb összetevők:

Roteas 15 mg filmdoboz

Tablettamag: mannit (E421), hidegen duzzadó keményítő, kroszpovidon (E1202), hidroxipropilcellulóz (E463), magnézium-sztearát (E470b).

Filmbevonat: hipromellóz (E464), makrogol (8000), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), karnauba viasz, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172).

Roteas 30 mg filmdoboz

Tablettamag: mannit (E421), hidegen duzzadó keményítő, kroszpovidon (E1202), hidroxipropilcellulóz (E463), magnézium-sztearát (E470b).

Filmbevonat: hipromellóz (E464), makrogol (8000), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), karnauba viasz, vörös vas-oxid (E172).

Roteas 60 mg filmdoboz

Tablettamag: mannit (E421), hidegen duzzadó keményítő, kroszpovidon (E1202), hidroxipropilcellulóz (E463), magnézium-sztearát (E470b).

Filmbevonat: hipromellóz (E464), makrogol (8000), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), karnauba viasz, sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Roteas külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Roteas 15 mg filmtabletta narancssárga, kerek (6,7 mm átmérőjű), és egyik oldalán mélynyomású „DSC L15” jelzéssel van ellátva.

10 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban, dobozban, vagy 10 × 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolásban, dobozban kerül forgalomba.

A Roteas 30 mg filmtabletta rózsaszínű, kerek (8,5 mm átmérőjű), és egyik oldalán mélynyomású „DSC L30” jelzéssel van ellátva.

10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 vagy 100 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban, dobozban, vagy 10 × 1, 50 × 1 vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolásban, dobozban vagy 90 filmtablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba.

A Roteas 60 mg filmtabletta sárga, kerek (10,5 mm átmérőjű), és egyik oldalán mélynyomású „DSC L60” jelzéssel van ellátva.

10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 vagy 100 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban, dobozban, vagy 10 × 1, 50 × 1 vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolásban, dobozban vagy 90 filmtablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Németország

Gyártó

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.