

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Roteas 15 mg filmuhúðaðar töflur
Roteas 30 mg filmuhúðaðar töflur
Roteas 60 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Roteas 15 mg filmuhúðaðar töflur

Hver 15 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af edoxabani (sem tósílat).

Roteas 30 mg filmuhúðaðar töflur

Hver 30 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af edoxabani (sem tósílat).

Roteas 60 mg filmuhúðaðar töflur

Hver 60 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg af edoxabani (sem tósílat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Roteas 15 mg filmuhúðaðar töflur

Appelsínugular, kringlóttar filmuhúðaðar töflur (6,7 mm í þvermál) ígreypar með „DSC L15“.

Roteas 30 mg filmuhúðaðar töflur

Bleikar, kringlóttar filmuhúðaðar töflur (8,5 mm í þvermál) ígreypar með „DSC L30“.

Roteas 60 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, kringlóttar filmuhúðaðar töflur (10,5 mm í þvermál) ígreypar með „DSC L60“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Roteas er ætlað sem forvörn gegn slagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (nonvalvular atrial fibrillation, NVAF) ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, svo sem hjartabilun, háum blóðþrýstingi, aldri ≥ 75 ár, sykursýki, sögu um slag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA).

Roteas er ætlað sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE), og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 um sjúklinga með lungnasegarek sem eru blóðaflfræðilega hvikulir (haemodynamically unstable)).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Forvörn gegn slagi og segareki í slagæð

Ráðlagður skammtur er 60 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring.

Meðferð með edoxabani hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) skal vera langtímameðferð.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (bláæðasegareki)

Ráðlagður skammtur er 60 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring eftir upphafsmeðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í að minnsta kosti 5 daga (sjá kafla 5.1). Edoxaban og upphafssegavarnarlyf til inndælingar má ekki gefa samtímis.

Tímalengd meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (bláæðasegareki, VTE), og til forvarnar gegn endurteknu bláæðasegareki skal vera einstaklingsbundin að undangengnu vandlegu mati á ávinningi meðferðar annars vegar og blæðingarhættu hins vegar (sjá kafla 4.4). Meðferð í stuttan tíma (að minnsta kosti 3 mánuði) á að grundvallast á tímabundnum áhættuþáttum (t.d. nýlegri skurðaðgerð, áverka eða hreyfingarleysi) og meðferð til lengri tíma á að grundvallast á varanlegum áhættuþáttum eða segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki af óþekktum orsökum.

Fyrir gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og bláæðasegarek er ráðlagður skammtur 30 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring þar sem einn eða fleiri af eftirfarandi klínískum þáttum eiga við:

- Miðlungsmikil eða veruleg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCl) 15 - 50 ml/mín.)
- Lítil líkamsþyngd ≤ 60 kg
- Samhliða notkun eftirfarandi P-glykóprótein (P-gp) hemla: ciklósporíns, drónedaróns, erýtrómýcíns eða ketókónazóls.

Tafla 1: Samantekt á skömmtum fyrir gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og bláæðasegarek (segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek)

| Samantekt á leiðbeiningum um skömmtun | | |
|---|--|--|
| Ráðlagður skammtur | | 60 mg edoxaban einu sinni á sólarhring |
| Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga þar sem einn eða fleiri af eftirfarandi klínískum þáttum eiga við: | | |
| Skert nýrnastarfsemi | <i>Skerðing miðlungsmikil eða veruleg (CrCl 15 – 50 ml/mín.)</i> | 30 mg edoxaban einu sinni á sólarhring |
| Lítill líkamsþyngd | ≤ 60 kg | |
| P-gp hemlar | <i>Ciklósporín, drónedarón, erýtrómýcín og ketókónazól</i> | |

Ef skammtur gleymist

Ef skammtur af edoxabani gleymist skal taka skammtinn strax og halda síðan áfram daginn eftir með því að taka lyfið einu sinni á sólarhring eins og mælt er með. Sjúklingurinn á ekki að taka tvöfaldan ávísaðan skammt á sama degi til þess að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Skipt yfir í eða úr edoxabani

Samfelld segavarnarmeðferð er mikilvæg fyrir sjúklinga með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og bláæðasegarek. Kringumstæður geta verið til staðar sem gefa tilefni til breytinga á segavarnarmeðferð (tafla 2).

Tafla 2: Skipt úr meðferð með segavarnalyfi fyrir gáttatíf sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og bláæðasegarek (segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek)

| Skipt yfir í edoxaban | | |
|--|----------|--|
| Úr | Yfir í | Ráðleggingar |
| K-vítamínhemli | Edoxaban | Hætta skal meðferð með K-vítamínhemli og hefja meðferð með edoxabani þegar INR (e. International Normalised Ratio) er $\leq 2,5$. |
| Segavarnarlyfjum til inntöku öðrum en K-vítamínhemlum <ul style="list-style-type: none"> • dabigatrani • rivaroxabani • apixabani | Edoxaban | Hætta skal meðferð með dabigatrani, rivaroxabani eða apixabani og hefja meðferð með edoxabani þegar komið er að næsta skammti af segavarnarlyfinu til inntöku (sjá kafla 5.1). |
| Segavarnarlyfjum til inndælingar | Edoxaban | Þessi lyf má ekki gefa samtímis. Segavarnarlyf til notkunar undir húð (þ.e.: lág sameinda heparín (e. low molecular weight heparin (LMWH), fondaparinux): Hætta skal meðferð með segavarnarlyfjum til notkunar undir húð og hefja notkun edoxabans þegar komið er að næsta skammti af segavarnarlyfi til notkunar undir húð. |
| | | Ósundurgreint heparín (e. unfractionated heparin, UFH) til notkunar í bláæð: Hætta skal innrennslisgjöfinni og hefja meðferð með edoxabani 4 klst. síðar. |

| Skipt úr edoxabani | | |
|--------------------|-----------------|---|
| Úr | Yfir í | Ráðleggingar |
| Edoxaban | K-vítamín hemil | <p>Mögulegt er að segavörn verði ófullnægjandi meðan á breytingunni úr edoxabani yfir í K-vítamínhemil stendur. Tryggja skal samfellda fullnægjandi segavarnarmeðferð meðan á skiptingu yfir í annað segavarnarlyf stendur.</p> <p><i>Lyf til inntöku:</i> Sjúklingum sem eru á 60 mg skammti skal gefa 30 mg skammt af edoxabani einu sinni á sólarhring ásamt viðeigandi skammti af K-vítamínhemli.</p> <p>Sjúklingum sem eru á 30 mg skammti (vegna eins eða fleiri af eftirfarandi klínískum þáttum: miðlungsmikillar eða verulega skertrar nýrnastarfsemi (CrCl 15-50 ml/mín.), lítillar líkamsþyngdar eða notkunar samhliða ákveðnum P-gp hemlum) skal gefa 15 mg skammt af edoxabani einu sinni á sólarhring ásamt viðeigandi skammti af K-vítamínhemli.</p> <p>Sjúklingar eiga ekki að taka hleðsluskammt af K-vítamínhemli til þess að ná stöðugu INR á bilinu 2 til 3 án tafar. Mælt er með því að taka tillit til viðhaldsskammtsins af K-vítamínhemlinum og hvort sjúklingurinn hefur áður verið á K-vítamínhemli eða að nota gilt INR-miðað reiknirit fyrir meðferð með K-vítamínhemli, í samræmi við verklag á viðkomandi stað.</p> <p>Þegar INR gildi $\geq 2,0$ er náð skal hætta gjöf edoxabans. Flestir sjúklingar (85%) ættu að ná INR $\geq 2,0$ innan 14 daga á samhliða meðferð með edoxabani og K-vítamínhemli. Eftir 14 daga er mælt með að hætta gjöf edoxabans og halda meðferð með K-vítamínhemlinum áfram og að títra hann til að ná INR á bilinu 2 til 3.</p> <p>Mælt er með því að mæla INR að minnsta kosti þrisvar sinnum á fyrstu 14 dögum meðan á samhliða meðferð stendur, rétt áður en daglegi skammturinn af edoxabani er tekinn til þess að lágmarka áhrif edoxabans á INR mælingar. Samhliða meðferð með edoxabani og K-vítamínhemli getur hækkað INR gildið rétt eftir edoxaban skammtinn um allt að 46%.</p> <p><i>Lyf til inndælingar:</i> Hætta skal gjöf edoxabans og gefa segavarnarlyf til inndælingar og gefa K-vítamínhemil þegar komið er að næsta skammti af edoxabani. Þegar stöðugu INR gildi $\geq 2,0$ er náð skal hætta gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og halda meðferð með K-vítamínhemlinum áfram.</p> |

| Skipt úr edoxabani | | |
|--------------------|--|---|
| Úr | Yfir í | Ráðleggingar |
| Edoxaban | Segavarnarlyf til inntöku, önnur en K-vítamínhemla | Hætta skal gjöf edoxabans og hefja gjöf segavarnarlyfs sem ekki er K-vítamínhemill þegar komið er að næsta skammti af edoxabani. |
| Edoxaban | Segavarnarlyf til inndælingar | Þessi lyf má ekki gefa samtímis. Hætta skal gjöf edoxabans og hefja gjöf segavarnarlyfs til inndælingar þegar komið er að næsta skammti af edoxabani. |

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á minnkun skammta (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Meta skal nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum með því að reikna út kreatínínúthreinsun (CrCl) áður en meðferð með edoxabani er hafin til þess að útiloka sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi (þ.e. CrCl < 15 ml/mín.), til þess að nota réttan skammt af edoxabani hjá sjúklingum með CrCl 15 - 50 ml/mín. (30 mg einu sinni á dag) og hjá sjúklingum með CrCl > 50 ml/mín. (60 mg einu sinni á dag) og einnig þegar taka þarf ákvörðun um notkun edoxabans hjá sjúklingum með aukna kreatínínúthreinsun (sjá kafla 4.4).

Einnig skal meta nýrnastarfsemi þegar grunur leikur á breytingu á nýrnastarfsemi meðan á meðferð stendur (t.d. þegar um er að ræða minnkað blóðrúmmál eða vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja).

Aðferðin sem notuð var til að meta nýrnastarfsemi (CrCl í ml/mín.) meðan á klínískri þróun edoxabans stóð, var Cockcroft-Gault aðferðin. Jafnan er eftirfarandi:

- Fyrir kreatínín í $\mu\text{mól/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{aldur [ár]}) \times \text{þyngd [kg]} (\times 0,85 \text{ hjá konum})}{\text{kreatínín í sermi } [\mu\text{mól/l}]}$$

- Fyrir kreatínín í mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{aldur [ár]}) \times \text{þyngd [kg]} (\times 0,85 \text{ hjá konum})}{72 \times \text{kreatínín í sermi [mg/dl]}}$$

Mælt er með þessari aðferð þegar verið er að meta kreatínínúthreinsun sjúklinga fyrir meðferð með edoxabani og meðan á meðferð stendur.

Hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (CrCl > 50 – 80 ml/mín.) er ráðlagður skammtur af edoxabani 60 mg einu sinni á sólarhring.

Hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl > 15 – 50 ml/mín.), er ráðlagður skammtur af edoxabani 30 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (e. end stage renal disease, ESRD) (CrCl < 15 ml/mín.) eða sem eru á blóðskilun, er ekki mælt með notkun edoxabans (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Edoxaban má ekki gefa sjúklingum með lifrarsjúkdóm með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 4.3).

Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi er ekki mælt með notkun edoxabans (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi er ráðlagður skammtur af edoxabani 60 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.2). Edoxaban skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með hækkuð lifrarendím (alanín amínótransferasa (ALAT) eða aspartat transamínasa (ASAT) >2 x eðlileg efri mörk (ULN)) eða heildarbilirúbín $\geq 1,5$ x eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal nota edoxaban með varúð hjá þessum hópi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Áður en meðferð með edoxabani er hafin skal gera rannsóknir á lifrarstarfsemi.

Líkamsþyngd

Hjá sjúklingum með líkamsþyngd ≤ 60 kg er ráðlagður skammtur af edoxabani 30 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.2).

Kyn

Ekki er þörf á minnkun skammta (sjá kafla 5.2).

Samhliða notkun Roteas og P-glykóprótein (P-gp) hemla

Hjá sjúklingum sem taka Roteas samhliða eftirfarandi P-gp hemlum: cíklósporíni, drónedaróni, erýtrómýcíni eða ketókónazólí er ráðlagður skammtur af Roteas 30 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.5).

Ekki er þörf á að minnka skammta við notkun samhliða amíódaróni, kínidíni eða verapamíli (sjá kafla 4.5). Notkun Roteas ásamt öðrum P-gp hemlum þ.m.t. HIV próteasahemlum hefur ekki verið rannsökuð.

Sjúklingar sem gangast undir rafvendingu

Hefja má eða halda áfram notkun Roteas hjá sjúklingum sem gætu þurft að gangast undir rafvendingu.

Við rafvendingu sem stýrt er með ómskoðun á hjarta um vélinda (transosophageal echocardiogram, TEE) hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með segavarnarlyfjum, skal hefja meðferð með Roteas a.m.k. **2 klst.** fyrir rafvendingu til að tryggja fullnægjandi segavörn (sjá kafla 5.1 og 5.2). Framkvæma skal rafvendingu innan 12 klst. eftir skammt Roteas á meðferðardeginum.

Fyrir alla sjúklinga sem gangast undir rafvendingu: Fyrir rafvendingu á að leita staðfestingar á því að sjúklingurinn hafi tekið Roteas samkvæmt ávísun. Við ákvörðun um að hefja meðferð og meðferðarlengd á að hafa hliðsjón af gildandi leiðbeiningum um segavarnir hjá sjúklingum sem gangast undir rafvendingu.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun edoxabans hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka má edoxaban með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Fyrir sjúklinga sem ekki geta kyngt heilum töflum má mylja Roteas töflur og blanda þeim í vatn eða eplamauk og gefa strax til inntöku (sjá kafla 5.2).

Að öðrum kosti má mylja Roteas töflur og blanda þeim í lítið magn af vatni og gefa strax um magaslöngu sem þarf að skola með vatni að því loknu (sjá kafla 5.2). Muldar Roteas töflur eru stöðugar í vatni og eplamauki í allt að 4 klukkustundir.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Klínískt mikilvæg virk blæðing.

Liffransjúkdómur með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíniska þýðingu.

Áverki eða ástand þar sem talið er að veruleg hættu geti verið á mikilli blæðingu. Um getur verið að ræða sár sem er eða hefur nýlega verið í meltingarvegi, illkynja æxli þar sem mikil hættu er á blæðingu, nýlegur áverki á heila eða mænu, nýleg aðgerð á heila, mænu eða auga, nýleg innankúpublæðing, þekktir æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlpar eða mjög afbrigðilegar æðar í mænu eða heila.

Verulega hár blóðþrýstingur sem ekki hefur náðst stjórn á.

Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. ósundurgreindu heparíni, lág sameinda heparíni (enoxaparíni, dalteparíni o.s.frv.), heparínafléiðum (fondaparínux o.s.frv.), segavarnarlyfjum til inntöku (warfaríni, dabigatranetexilati, rivaroxabani, apixabani o.s.frv.), nema við þær sérstöku aðstæður að verið sé að skipta um segavarnarmeðferð til inntöku (sjá kafla 4.2) eða ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð (sjá kafla 4.5).

Meðganga og brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Edoxaban í 15 mg skammti er ekki ætlað til notkunar eitt sér, þar sem það getur leitt til minnkaðrar verkunar. Það er eingöngu ætlað til notkunar þegar skipt er úr 30 mg skammti af edoxabani (hjá sjúklingum með einn eða fleiri klíniska þætti sem auka útsetningu þeirra fyrir lyfinu; sjá töflu 1) yfir í K-vítamínhemil, og þá ásamt viðeigandi skammti af K-vítamínhemli (sjá töflu 2 í kafla 4.2).

Blæðingarhætta

Edoxaban eykur hættu á blæðingum og getur valdið alvarlegum og mögulega banvænum blæðingum. Eins og við á um önnur segavarnarlyf skal nota edoxaban með varúð hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á blæðingum. Hætta skal gjöf edoxabans við mikla blæðingu (sjá kafla 4.8 og 4.9).

Í klínískum rannsóknum sáust oftast blæðingar úr slímhúð (t.d. blóðnasir, blæðingar í meltingarfærum og í þvag- og kynfærum) og blóðleysi, við langtíma meðferð með edoxabani samanborið við meðferð með K-vítamínhemlum. Því gætu, þegar við á, mælingar á hemóglóbíni/hematókrít verið gagnlegar auk fullnægjandi klínísks eftirlits, til þess að greina dulda blæðingu.

Nokkrir sjúklingahópar, sem gerð er grein fyrir hér að neðan, eru í aukinni blæðingarhættu. Fylgjast þarf náið með þessum sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um blæðingu og blóðleysi eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.8). Ef óútskýrð lækkun hemóglóbíns eða blóðþrýstingsfall á sér stað ber að leita að blæðingarstað.

Ekki er hægt að hafa áreiðanlegt eftirlit með segavarnandi verkun edoxabans með stöðluðum blóðrannsóknum.

Ekkert sértækt mótefni er til sem vinnur gegn segavarnandi verkun edoxabans (sjá kafla 4.9).

Blóðskilun hefur ekki marktæk áhrif til aukningar á úthreinsun edoxabans (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Nota skal samhliða gjöf edoxabans og acetýlsalicýlsýru með varúð hjá öldruðum vegna hugsanlega hærra blæðingarhættu (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Flatarmál undir ferli (AUC) í plasma hjá einstaklingum með vægt (CrCl > 50 - 80 ml/mín.), miðlungsmikið (CrCl 30 - 50 ml/mín.) og verulega (CrCl < 30 ml/mín., en ekki á blóðskilun) skerta nýrnastarfsemi hækkaði um 32%, 74%, og 72%, talið upp í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá minnkun skammta í kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða á blóðskilun er ekki mælt með notkun Roteas (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum

Tilhneiging til minnkandi verkunar edoxabans var greinileg með aukinni kreatínínúthreinsun samanborið við warfarínmeðferð sem góð stjórnun hefur náðst á (sjá kafla 5.1 fyrir ENGAGE AF-TIMI 48 og viðbótarupplýsingar úr E314 og ETNA-AF).

Einungis skal nota edoxaban hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og mikla kreatínínúthreinsun eftir vandlegt mat á hættu á segareki og blæðingum hjá viðkomandi einstaklingi.

Mat á nýrnastarfsemi: Hafa skal eftirlit með kreatínínúthreinsun hjá öllum sjúklingum við upphaf meðferðar og síðan eftir því sem klínískar aðstæður gefa tilefni til (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Edoxaban er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Edoxaban skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með hækkuð lifrarendím (ALAT/ASAT > 2 x eðlileg efri mörk) eða heildarbilirúbín $\geq 1,5$ x eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal nota edoxaban með varúð hjá þessum hópi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Áður en meðferð með edoxabani er hafin skal gera rannsóknir á lifrarstarfsemi.

Mælt er með reglulegu eftirliti með lifrarstarfsemi hjá sjúklingum á meðferð með edoxabani í meira en 1 ár.

Meðferð hætt fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir

Ef hættu verður segavarnandi meðferð til að draga úr hættu á blæðingum við skurðaðgerðir eða aðrar aðgerðir skal stöðva meðferð með edoxabani eins fljótt og hægt er og helst að minnsta kosti 24 klst. fyrir aðgerð.

Þegar ákveða skal hvort seinka skuli aðgerð þar til 24 klukkustundum eftir síðasta skammt af edoxabani skal vega aukna hættu á blæðingu á móti því hversu aðkallandi aðgerðin er. Eftir skurðaðgerð eða aðrar aðgerðir skal hefja meðferð með edoxabani um leið og blæðing hefur verið stöðvuð á fullnægjandi hátt og hafa skal í huga að það tekur 1 – 2 klst. að ná segavarnandi verkun edoxabans. Ef ekki er hægt að gefa lyf til inntöku meðan á skurðaðgerð stendur eða eftir hana skal íhuga að gefa segavarnarlyf til inndælingar og skipta síðan yfir í edoxaban einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2).

Milliverkun við önnur lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun

Samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á blóðstorknun geta aukið hættu á blæðingum. Það á við um acetylsalícýlsýru, P2Y₁₂ blóðflöguhemjandi lyf, önnur segavarnarlyf, meðferð með fíbrínleysandi lyfjum, sértækum serótónín endurupptökuhemlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlum (SNRI) og langvarandi notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (sjá kafla 4.5).

Gervihjartalokur og miðlungsmikil eða veruleg míturlokupregisli

Edoxaban hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með gervihjartalokur, sjúklingum með lífrænar lokur á fyrstu þremur mánuðunum eftir ígræðslu, með eða án gáttatífs, eða hjá sjúklingum með miðlungsmikil eða veruleg míturlokupregisli. Því er ekki mælt með notkun edoxabans hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar með lungnasegarek sem eru blóðaflfræðilega hvikulir eða sjúklingar sem þurfa segasundrun eða brottám lungnasega

Ekki er mælt með edoxabani sem valkosti í stað ósundurgreinds heparíns hjá sjúklingum með lungnasegarek sem eru blóðaflfræðilega hvikulir eða gætu gengist undir segasundrun eða brottám lungnasegans, vegna þess að öryggi og verkun edoxabans við slíkar klínískar aðstæður hefur ekki verið staðfest.

Sjúklingar með virkt krabbamein

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun edoxabans til meðferðar og/eða forvarnar gegn bláæðasegareki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.

Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun þ.m.t. edoxaban handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardiólípín mótefnum og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum).

Breytur á storkuprófum

Þó að ekki sé þörf á reglulegu eftirliti með meðferð með edoxabani, er hægt að áætla segavarnandi áhrif með kvarðaðri magngreiningu á virkni gegn storkuþætti Xa sem getur verið gagnlegt við klíníska ákvarðanatöku við sérstakar aðstæður eins og t.d. við ofskömmtun og bráðaskurðaðgerðir (sjá einnig kafla 5.2).

Edoxaban lengir hefðbundin storkupróf svo sem prótrombintíma (e. prothrombintime, PT), INR og virkjaðan hlutatromboplastíntíma (e. activated partial thromboplastin time, aPTT), en það er afleiðing af hömlun storkuþáttar Xa. Breytingar sem komu fram á þessum storkuprófum við ráðgerða meðferðarskammta voru hins vegar litlar, breytileiki þeirra var mikill, og þær voru ekki gagnlegar við eftirlit með segavarnandi verkun edoxabans.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Edoxaban frásogast aðallega í efri hluta meltingarvegar. Þess vegna geta lyf eða sjúkdómsástand sem flýttir fyrir magatæmingu og eykur þarmahreyfingar mögulega dregið úr upplausn og frásogi edoxabans.

P-gp hemlar

Edoxaban er hvarfefni fyrir útstreymisflutningspróteinið P-gp. Í lyfjahvarfarannsóknnum leiddi samhliða gjöf edoxabans og P-gp hemlanna cíklósporíns, drónedaróns, erýtrómýcíns, ketókónazóls, kínidíns, eða verapamíls til aukinnar plasmáþéttu edoxabans. Við samhliða notkun edoxabans og cíklósporíns, drónedaróns, erýtrómýcíns eða ketókónazóls þarf að minnka skammtinn í 30 mg einu sinni á sólarhring. Samkvæmt klínískum upplýsingum þarf ekki að minnka skammtinn við samhliða notkun edoxabans og kínidíns, verapamíls eða amíódaróns (sjá kafla 4.2).

Notkun edoxabans með öðrum P-gp hemlum, þ.m.t. HIV-próteasahemlum hefur ekki verið rannsökuð.

Gefa skal 30 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring við samhliða notkun eftirfarandi P-gp hemla:

- *Cíklósporín*: Samtímis gjöf staks 500 mg skammts af cíklósporíni og staks 60 mg skammts af edoxabani hækkaði AUC-gildi edoxabans um 73% og hámarksþéttni (C_{max}) um 74%.
- *Drónedarón*: Drónedarón, 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 7 daga, samhliða stökum 60 mg skammti af edoxabani á 5. degi hækkaði AUC-gildi edoxabans um 85% og hámarksþéttni (C_{max}) um 46%.
- *Erytrómýcín*: Erytrómýcín, 500 mg fjórum sinnum á sólarhring í 8 daga, samhliða stökum 60 mg skammti af edoxabani á 7. degi hækkaði AUC-gildi edoxabans um 85% og hámarksþéttni (C_{max}) um 68%.
- *Ketókónazól*: Ketókónazól, 400 mg einu sinni á sólarhring í 7 daga, samhliða stökum 60 mg skammti af edoxabani á 4. degi hækkaði AUC-gildi edoxabans um 87% og hámarksþéttni (C_{max}) um 89%.

Mælt er með 60 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring við samhliða notkun eftirfarandi P-gp hemla:

- *Kínidín*: Kínidín, 300 mg einu sinni á sólarhring á 1. og 4. degi og þrisvar sinnum á sólarhring á 2. og 3. degi, samhliða stökum 60 mg skammti af edoxabani á 3. degi hækkaði AUC-gildi edoxabans á 24 klst. um 77% og hámarksþéttni (C_{max}) um 85%.
- *Verapamíl*: Verapamíl, 240 mg einu sinni á sólarhring í 11 daga, samhliða stökum 60 mg skammti af edoxabani á 10. degi hækkaði AUC-gildi og hámarksþéttni (C_{max}) edoxabans um u.þ.b. 53%.
- *Amíóðarón*: Gjöf 400 mg af amíóðaróni einu sinni á sólarhring samhliða 60 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring jók AUC um 40% og C_{max} um 66%. Þetta var ekki talið klínískt mikilvægt. Í „ENGAGE AF-TIMI 48“ rannsókninni á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum voru niðurstöður varðandi öryggi og verkun svipaðar hjá þeim einstaklingum sem notuðu amíóðarón samhliða og þeim sem ekki gerðu það.

P-gp virkjar

Gjöf edoxabans samtímis P-gp virkjanum rífampísíni leiddi til lækkunar á meðalgildi AUC fyrir edoxaban og styttri helmingunartíma, með hugsanlegri minnkun á lyfhrifum þess. Samhliða notkun edoxabans og annarra P-gp virkja (t.d. fenýtóíns, karbamazepíns, fenóbarbitals og jóhannesarjurta) getur leitt til minnkaðrar plasmáþéttni edoxabans. Gæta skal varúðar þegar edoxaban er gefið samtímis P-gp virkjum.

P-gp hvarfefni

Dígoxín: Edoxaban, 60 mg einu sinni á sólarhring á 1. til 14. degi, samhliða endurteknum daglegum skömmtum af dígoxíni 0,25 mg tvisvar sinnum á sólarhring (á 8. og 9. degi) og 0,25 mg einu sinni á sólarhring (á 10. til 14. degi), hækkaði hámarksþéttni (C_{max}) edoxabans um 17%, án marktækra áhrifa á AUC-gildi eða úthreinsun um nýru við jafnvægi. Þegar áhrif edoxabans á lyfjahvörf dígoxíns voru einnig skoðuð, hækkaði hámarksþéttni (C_{max}) dígoxíns um u.þ.b. 28% og AUC-gildi um 7%. Þetta var ekki talið klínískt mikilvægt. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar edoxaban er gefið samhliða dígoxíni.

Segavarnarlyf, blóðflöguhemjandi lyf, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og sértækir serótónín endurupptökuhemlar/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlar

Segavarnarlyf: Edoxaban er ekki ætlað til gjafar samhliða öðrum segavarnarlyfum vegna aukinnar blæðingarhættu (sjá kafla 4.3).

Acetýlsalicýlsýra: Samhliða gjöf acetýlsalicýlsýru (100 mg eða 325 mg) og edoxabans lengdi blæðingartíma samanborið við gjöf hvors lyfs fyrir sig. Samhliða gjöf háskammta acetýlsalicýlsýru (325 mg) hækkaði hámarksþéttni (C_{max}) edoxabans við jafnvægi um 35% og AUC-gildi um 32%. Ekki er mælt með langvinnri samhliða notkun háskammta acetýlsalicýlsýru (325 mg) og edoxabans. Samhliða gjöf stærri skammta en 100 mg af acetýlsalicýlsýru á aðeins að gefa undir eftirliti læknis.

Í klínískum rannsóknum var samhliða notkun acetýlsalicýlsýru (lágskammta ≤ 100 mg/sólarhring), annarra blóðflöguhemjandi lyfja og tienópýridína leyfð og leiddi til um það bil 2-faldrar aukningar á miklum

blæðingum samanborið við notkun án samhliða meðferðar, en þó að álíka miklu marki í edoxaban- og warfarínþopunum (sjá kafla 4.4). Samtímis gjöf lágskammta acetýlsalicýlsýru (≤ 100 mg) hafði ekki áhrif á hámarks- eða heildarútsetningu fyrir edoxabani, hvorki eftir stakan skammt né við jafnvægi. Edoxaban má gefa samhliða lágskammta acetýlsalicýlsýru (≤ 100 mg/sólarhring).

Blóðflöguhemjandi lyf: Í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni var samhliða notkun tíenópýridína (t.d. klópídógreis) einlyfjameðferðar leyfð og leiddi til aukinna klínískt mikilvægra blæðinga en þó var blæðingarhætta minni af edoxabani samanborið við warfarín (sjá kafla 4.4).

Mjög takmörkuð reynsla er af notkun edoxabans ásamt tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum eða fibrínleysandi lyfjum.

Bólgueyðandi gigtarlyf: Gjöf naproxens samtímis edoxabani lengdi blæðingartíma miðað við annaðhvort lyfið eitt sér. Naproxen hafði engin áhrif á hámarksþéttni (C_{max}) og AUC- gildi edoxabans. Í klínískum rannsóknum leiddi gjöf bólgueyðandi gigtarlyfja samtímis edoxabani til aukinna klínískt mikilvægra blæðinga. Ekki er mælt með langvinnri notkun bólgueyðandi lyfja samhliða edoxabani.

Sértækir serótónín endurupptökuhemlar/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlar: Eins við á um önnur segavarnarlyf er hugsanlegt að sjúklingar séu í aukinni blæðingarhættu við samhliða notkun serótónín endurupptökuhemla/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemla vegna áhrifa á þeirra á blóðflögur sem greint hefur verið frá (sjá kafla 4.4).

Áhrif edoxabans á önnur lyf

Edoxaban hækkaði hámarksþéttni (C_{max}) dígoxíns um 28% þegar lyfin voru gefin samhliða, en hafði hins vegar engin áhrif á AUC-gildi. Edoxaban hafði engin áhrif á hámarksþéttni (C_{max}) og AUC-gildi kínidíns.

Edoxaban lækkaði hámarksþéttni (C_{max}) verapamíls um 14% og AUC-gildi um 16% þegar lyfin voru gefin samhliða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri skulu forðast að verða þungar meðan á meðferð með edoxabani stendur.

Meðganga

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun edoxabans á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Vegna hugsanlegra eiturverkana á æxlun, hinnar eðlislægu blæðingarhættu og vísbendingum um að edoxaban fari yfir fylgju má ekki nota Roteas á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstgjöf

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun edoxabans hjá konum með barn á brjósti. Dýrarannsóknir benda til þess að edoxaban skiljist út í brjóstamjólk. Konur með barn á brjósti eiga því ekki að nota Roteas (sjá kafla 4.3). Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstgjöf eða stöðva/gera hlé á meðferð.

Frjósemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á edoxabani til að meta áhrif á frjósemi hjá mönnum. Í rannsókn á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum sáust engin áhrif (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Roteas hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Upplýsingar um öryggi edoxabans eru byggðar á tveimur 3. stigs rannsóknnum (21.105 sjúklingar með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og 8.292 sjúklingar með bláæðasegarek (segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek)) og á reynslu eftir markaðssetningu.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um í tengslum við edoxaban meðferðina eru blóðnasir (7,7%), blóðmiga (6,9%) og blóðleysi (5,3%).

Blæðing getur átt sér stað hvar sem er og getur verið alvarleg og jafnvel banvæn (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 3 er listinn yfir aukaverkanir úr 3. stigs grundvallarrannsóknunum tveimur hjá sjúklingum með bláæðasegarek og gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum samanlagður fyrir báðar ábendingarnar og aukaverkanir sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir MedDRA flokkun eftir líffærum (SOC) og tíðni og skilgreindar á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 3: Listi yfir aukaverkanir fyrir gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og bláæðasegarek

| Flokkun eftir líffærum | Tíðni |
|--|-----------------|
| Blóð og eitlar | |
| Blóðleysi | Algengar |
| Blóðflagnafæð | Sjaldgæfar |
| Ónæmiskerfi | |
| Ofnæmi | Sjaldgæfar |
| Bráðaofnæmisviðbrögð | Mjög sjaldgæfar |
| Ofnæmisbjúgur | Mjög sjaldgæfar |
| Taugakerfi | |
| Sundl | Algengar |
| Höfuðverkur | Algengar |
| Innankúpublæðing (e. intracranial haemorrhage) | Sjaldgæfar |
| Utanskúmsblæðing (e. subarachnoid haemorrhage) | Mjög sjaldgæfar |
| Augu | |
| Blæðing í augnslímhúð/glæru | Sjaldgæfar |
| Blæðing í auga | Sjaldgæfar |
| Hjarta | |
| Blæðing í gollurshús | Mjög sjaldgæfar |
| Æðar | |
| Aðrar blæðingar | Sjaldgæfar |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | |

| Flokkun eftir líffærum | Tíðni |
|--|-----------------|
| Blóðnasir | Algengar |
| Blóð í hráka | Sjaldgæfar |
| Meltingarfæri | |
| Kviðverkur | Algengar |
| Blæðing í neðri hluta meltingarvegar | Algengar |
| Blæðing í efri hluta meltingarvegar | Algengar |
| Blæðing í munni/koki | Algengar |
| Ógleði | Algengar |
| Aftanskinublaðing (e. retroperitoneal haemorrhage) | Mjög sjaldgæfar |
| Lifur og gall | |
| Hækkun bilirúbíns í blóði | Algengar |
| Hækkun gammaglútamýltransferasa | Algengar |
| Hækkun alkalísks fosfatasa í blóði | Sjaldgæfar |
| Hækkun transamínasa | Sjaldgæfar |
| Húð og undirhúð | |
| Blæðing í mjúkvef húðar | Algengar |
| Útbrot | Algengar |
| Klái | Algengar |
| Ofsaklái | Sjaldgæfar |
| Stoðkerfi og bandvefur | |
| Blæðing í vöðva (án rýmisheilkennis) | Mjög sjaldgæfar |
| Blæðing í lið | Mjög sjaldgæfar |
| Nýru og þvaggfæri | |
| Sýnilegt blóð í þvagi/blæðing frá þvagrás | Algengar |
| Æxlunarfæri og brjóst | |
| Blæðing frá leggöngum ¹ | Algengar |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | |
| Blæðing á stungustað | Algengar |
| Rannsóknaniðurstöður | |
| Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa | Algengar |
| Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar | |
| Blæðing frá skurðsári | Sjaldgæfar |
| Innanbastsblæðing (e. subdural haemorrhage) | Mjög sjaldgæfar |
| Blæðing í aðgerð | Mjög sjaldgæfar |

¹ Tíðni skráninga er byggð á þeim hópi kvenna sem tóku þátt í klínískum rannsóknum. Blæðingar frá leggöngum voru algengar hjá konum yngri en 50 ára, en sjaldgæfar hjá konum eldri en 50 ára.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðleysi af völdum blæðingar

Vegna lyfjafræðilegs verkunarháttar edoxabans getur notkun þess tengst auknum líkum á dulinni eða greinilegri blæðingu frá hvaða vef eða líffæri sem er, sem getur leitt til blóðleysis eftir blæðinguna. Merki, einkenni og alvarleiki (þ.m.t. hætta á dauðsföllum) er mismunandi eftir staðsetningu og umfangi blæðingar og/eða blóðleysis (sjá kafla 4.9). Í klínískum rannsóknum sáust oftast blæðingar úr slímhúð (t.d. blóðnasir, blæðingar í meltingarfærum og í þvag- og kynfærum) og blóðleysi, við langtímameðferð með edoxabani samanborið við meðferð með K-vítamínhemlum. Því gætu, þegar við á, mælingar á hemóglóbíni/hematókrít verið gagnlegar auk fullnægjandi klínísku eftirlits, til þess að greina dulda blæðingu. Blæðingarhætta getur verið aukin hjá ákveðnum sjúklingahópum t.d. sjúklingum með ómeðhöndlaðan alvarlegan slagæðaháþrýsting og/eða sem fá samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á stöðvun blæðingar (sjá kafla 4.4). Tíðablæðingar geta aukist og/eða lengst. Afleiðingar blæðingar geta komið fram sem þróttleysi, fölví, sundl, höfuðverkur eða óútskýrður þroti, mæði og óútskýrt lost. Greint hefur verið frá þekktum vandamálum tengdum alvarlegri blæðingu eins og rýmisheilkenni eða nýrnabilun vegna minnkaðs blóðflæðis við notkun edoxabans. Því verður að hafa mögulega blæðingu í huga þegar ástand sjúklings, sem er á segavarnarlyfjum, er metið.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun edoxabans getur leitt til blæðinga. Mjög takmörkuð reynsla er af ofskömmtnun.

Sértækt mótlyf sem blokkar lyfhrif edoxabans er ekki fyrir hendi.

Íhuga má gjöf lyfjakola fljótlega eftir ofskömmtnun ef ofskömmtnun edoxabans á sér stað, til þess að draga úr frásogi. Þessi ráðlegging er samkvæmt staðlaðri meðferð við ofskömmtnun lyfja og upplýsingum sem liggja fyrir varðandi svipuð efnasambönd, en notkun lyfjakola til að draga úr frásogi edoxabans hefur ekki verið rannsökuð sérstaklega í klínískum rannsóknum á edoxabani.

Stjórnun blæðinga

Komi fram blæðingarvandamál hjá sjúklingi sem fær edoxaban skal seinka næstu edoxaban gjöf eða hætta meðferð eftir því sem við á. Helmingunartími edoxabans er um það bil 10 til 14 klst. (sjá kafla 5.2). Meðferð skal vera einstaklingsbundin í samræmi við alvarleika og staðsetningu blæðingar. Viðeigandi meðferð við einkennum ætti að nota eftir því sem þörf á, svo sem þrýsting (t.d. við alvarlegum blóðnösnum), blæðingarstöðvun við skurðaðgerð með blæðingareftirliti, vökvagjöf og stuðning við blóðrás, blóðhlutagjöf (rauð blóðkorn eða ferskt frosið plasma, háð tengdu blóðleysi eða storkukvillum) eða blóðflögur.

Í tilvikum þar sem um lífshættulega blæðingu er að ræða, sem ekki næst stjórn á með aðferðum svo sem blóðgjöf eða stöðvun blæðingar, hefur verið sýnt fram á að gjöf 4-þátta próþrombínþáttaþykknis (prothrombin complex concentrate, PCC), 50 a.e./kg snýr áhrifum edoxabans við 30 mínútum eftir að innrennslisgjöf lýkur.

Einnig má íhuga raðbrigðapátt VIIa (r-FVIIa). Hins vegar er takmörkuð klínísk reynsla af notkun hans hjá einstaklingum sem eru á meðferð með edoxabani.

Ef um mikla blæðingu er að ræða skal íhuga að leita ráða hjá sérfræðingi í blóðstorknun, sé hann tiltækur.

Prótamínsúlfat og K-vítamín eru ekki talin hafa áhrif á segavarnandi verkun edoxabans.

Engin reynsla er af andfibrínleysandi þáttum (transexamic sýra, amínócapróic sýra) hjá einstaklingum sem fá edoxaban. Það eru hvorki vísindaleg rök fyrir ávinningi né reynsla af notkun sem styðja gjöf blóðstorkulyfja í æð (desmopressin, aprotinin) hjá einstaklingum á edoxaban meðferð. Vegna mikillar próteinbindingar edoxabans í plasma er ekki gert ráð fyrir að hægt sé að nema það á brott með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, hemlar með beina verkun á storkuþátt Xa, ATC-flokkur: B01AF03

Verkunarháttur

Edoxaban er mjög sértækur, beinn og afturkræfur hemill á storkuþátt Xa, serínpróteasann sem er til staðar í sameiginlega lokaferlinu í blóðstorkuferlinu. Edoxaban er hemill á frían storkuþátt Xa og virkni prótrombínasa. Hömlun á storkuþætti Xa í blóðstorkuferlinu dregur úr myndun trombíns, lengir storkutíma og dregur út hættu á segamyndun.

Lyfhrif

Edoxaban veldur hröðum lyfhrifum innan 1 – 2 klst., en það samsvarar hámarksútsetningu fyrir edoxabani (C_{max}). Lyfhrifin samkvæmt mælingum með prófi á and-þætti Xa eru fyrirsjáanleg og hafa fylgni við skammt og blóðþéttni edoxabans. Með hömlun storkuþáttar Xa lengir edoxaban einnig blóðstorkunartíma í prófum s.s. prótrombintíma (PT) og virkjaðan hlutatromboplastíntíma (aPTT). Búast má við þeim breytingum sem koma fram á þessum storkuprófum við meðferðarskammta, hins vegar eru þessar breytingar litlar, mjög breytilegar og ekki gagnlegar til eftirlits með segavarnandi verkun edoxabans.

Áhrif á storkupróf þegar skipt er úr rivaroxabani, dabigatrani, eða apixabani yfir í edoxaban

Í klínískum lyfjafræðirannsóknnum fengu heilbrigðir einstaklingar 20 mg af rivaroxabani einu sinni á sólarhring, 150 mg af dabigatrani tvisvar á sólarhring eða 5 mg af apixabani tvisvar á sólarhring, sem fylgt var eftir með stökum 60 mg skammti af edoxabani á 4. degi. Áhrifin á prótrombintíma (PT) og önnur storkumerki (e. coagulation biomarkers) (t.d. Xa and-þátt og aPTT) voru mæld. Eftir að skipt var yfir á edoxaban á 4. degi var PT rivaroxabans og apixabans eins og á 3. degi. Hvað dabigatran varðar þá kom meiri aPTT virkni fram eftir að edoxaban var gefið í kjölfar dabigatranmeðferðar, samanborið við meðferð með edoxabani einu sér. Þetta er talið vera vegna yfirfærsluáhrifa af dabigatranmeðferð, hins vegar leiddi þetta ekki til lengingar á blæðingartíma.

Samkvæmt þessum niðurstöðum má gefa fyrsta skammtinn af edoxabani á þeim tíma sem áætlað var að gefa næsta skammt af fyrri segavarnarlyfi þegar skipt er af þessum segavarnarlyfjum yfir á edoxaban (sjá kafla 4.2).

Verkun og öryggi

Forvörn gegn slagi og segareki í slagæð

Klíníska rannsóknaráætlunin fyrir edoxaban til meðferðar við gáttatífi var hönnuð til að sýna fram á verkun og öryggi hjá hópum sem fengu tvo mismunandi skammta af edoxabani samanborið við warfarín til að fyrirbyggja slag og segarek í slagæð hjá einstaklingum með gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og eru í miðlungsmikilli eða mikilli hættu á slagi og segareki í slagæð (e. systemic embolic events (SEE)).

Í ENGAGE AF-TIMI 48 grundvallarrannsókninni (atburðastýrðri, 3. stigs, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með blinduðu samanburðarlyfi (double-dummy), á samhliða hópum), var 21.105 einstaklingum með CHADS₂ gildi (hjartabilun, háþrýstingur, aldur ≥ 75 ár, sykursýki, heilablóðfall) að meðaltali 2,8 slembiraðað í annaðhvort meðferðarhóp sem fékk 30 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring eða 60 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring eða warfarín. Í báðum edoxaban meðferðarhópunum var skammturinn helmingaður ef einn eða fleiri af eftirfarandi klínískum þáttum áttu við: miðlungsmikil skerðing á

nýrnastarfsemi (CrCl 30 – 50 ml/mín.), einstaklingur léttur (≤ 60 kg) eða samhliða notkun sértækra P-gp hemla (verapamíl, kinidín eða drónedarón).

Aðalendapunktur verkunar var samsettur úr slagi og segareki í slagæð. Aðrir endapunktur verkunar voru: samsetning slags, segareks í slagæð og dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma; meiriháttar aukaverkun á hjarta- og æðakerfi (e. major adverse cardiovascular event, MACE), sem er samsetning hjartadreps sem sjúklingur lifir af, slags sem sjúklingur lifir af og segareks í slagæð sem sjúklingur lifir af og dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða blæðingar; samsetning slags, segareks í slagæð og dauðsfalla af hvað orsök sem er.

Miðgildi útsetningar fyrir rannsóknarlyfinu bæði í hópnum sem fékk 60 mg og hópnum sem fékk 30 mg af edoxabani, var 2,5 ár. Miðgildi tímalengdar eftirfylgni bæði í hópnum sem fékk 60 mg og hópnum sem fékk 30 mg af edoxabani, var 2,8 ár. Miðgildi útsetningar á einstaklingsár var 15.471 í hópnum sem fékk meðferð með 60 mg og 15.840 í hópnum sem fékk 30 mg. Miðgildi eftirfylgni á einstaklingsár var 19.191 í hópnum sem fékk meðferð með 60 mg og 19.216 í hópnum sem fékk 30 mg.

Í hópnum sem fékk warfarín var miðgildi TTR (e. time in therapeutic range, INR 2,0 til 3,0) 68,4%.

Megingreiningin á verkun miðaði að því að sýna að edoxaban væri jafngilt (e. non-inferior) warfaríni þegar um fyrsta slag eða segarek í slagæð væri að ræða, sem átti sér stað meðan á meðferð stóð eða innan 3 daga frá síðasta skammti í aðlagða hópnum sem ætlunin var að meðhöndla. Edoxaban í 60 mg skammti var jafngilt warfaríni hvað varðar aðalendapunktur verkunar fyrir slag eða segarek í slagæð (og voru efri mörk 97,5% öryggisbilsins (e. confidence interval, CI) fyrir áhættuhlutfallið (HR) undir fyrirfram skilgreindum jafngildismörkum sem voru 1,38 (tafla 4).

Tafla 4: Slag og segarek í slagæð í ENGAGE AF–TIMI 48 rannsókninni (hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla, meðan á meðferð stóð)

| Aðalendapunktur | Edoxaban 60 mg (30 mg minnkaður skammtur) (N = 7.012) | Warfarín (N = 7.012) |
|---|---|-------------------------|
| Fyrsta slag/segarek í slagæð^a | | |
| n | 182 | 232 |
| Tíðni tilvika (%/ár) ^b | 1,18 | 1,50 |
| HR (97,5% CI) | 0,79 (0,63; 0,99) | |
| p-gildi fyrir jafngildi ^c | <0,0001 | |
| Fyrsta blóðþurrðarslag (e. ischaemic stroke) | | |
| n | 135 | 144 |
| Tíðni tilvika (%/ár) ^b | 0,87 | 0,93 |
| HR (95% CI) | 0,94 (0,75; 1,19) | |
| Fyrsta heilablæðing (e. haemorrhagic stroke) | | |
| n | 40 | 76 |
| Tíðni tilvika (%/ár) ^b | 0,26 | 0,49 |
| HR (95% CI) | 0,53 (0,36; 0,78) | |
| Fyrsta segarek í slagæð | | |
| n (%/ár) ^a | 8 (0,05) | 13 (0,08) |
| HR (95% CI) | 0,62 (0,26; 1,50) | |

Skammstafanir: HR = hazard ratio vs. warfarín; áhættuhlutfall miðað við warfarín; CI = confidence interval; öryggisbil; n = fjöldi tilvika; N = fjöldi einstaklinga í hópnum sem ætlunin var að meðhöndla.

^a Einstaklingur getur komið fyrir í fleiri en einni línu.

^b Tíðni tilvika (%/ár) er reiknuð út sem fjöldi tilvika/einstaklingsár útsetningar fyrir lyfinu.

^c Tvíhliða p-gildið er miðað við jafngildismörk sem eru 1,38.

Á öllu rannsóknartímabilinu, hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla (greining miðuð við að sýna yfirburði), kom staðfest (adjudicated) slag eða segarek í slagæð fyrir hjá 296 einstaklingum í hópnum sem fékk 60 mg af edoxabani (1,57% á ári), og 337 einstaklingum í einstaklingum í warfarínhópnum (1,80% á ári). Samanborið við einstaklinga sem fengu meðferð með warfaríni var áhættuhlutfallið (e. Hazard Ratio, HR) í meðferðarhópnum sem fékk 60 mg af edoxabani 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,08 fyrir yfirburði).

Í greiningu á undirhópum var tíðni tilvika 2,29% á ári fyrir aðalendapunktinn hjá einstaklingum í 60 mg meðferðarhópnum sem fengu skammtinn minnkaðan í 30 mg, í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni, (vegna líkamsþyngdar ≤ 60 kg, miðlungsmikið skertrar nýrnastarfsemi eða samhliða notkunar P-gp hemla), samanborið við 2,66% tíðni tilvika á ári hjá þöruðum einstaklingum í warfarínhópnum [HR (95% CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Niðurstöður varðandi verkun hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum (með minnkun skammta eftir því sem þörf var á), þ.m.t. eftir aldri, líkamsþyngd, kyni, nýrnastarfsemi, fyrra slagi eða tímabundinni blóðþurrð í heila, sykursýki og P-gp hemlum voru almennt í samræmi við aðalniðurstöður um verkun í heildarþýðinu sem rannsakað var í rannsókninni.

Áhættuhlutfallið (edoxaban 60 mg samanborið við warfarín) fyrir aðalendapunktinn á setrunum sem voru með lægri meðaltíma INR á markbilinu (INR TTR) fyrir warfarín var 0,73–0,80 fyrir 3 lægstu fjórðungana (INR TTR ≤ 57,7% til ≤ 73,9%). Það var 1,07 á setrum með bestu stjórnina á warfarínmeðferð (4. fjórðungi með > 73,9% af INR gildum á lækningalegu bili).

Tölfræðilega marktæk milliverkun var á milli verkunar edoxabans samanborið við warfarín á meginniðurstöðu rannsóknarinnar (slag/segarek í slagæð) og nýrnastarfsemi (p-gildi 0,0042; hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla, allt rannsóknartímabilið).

Tafla 5 sýnir blóðþurrðarslög/segarek í slagæð flokkað eftir kreatínínúthreinsun hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum, í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni. Í báðum meðferðarhópnum dregur úr tíðni tilvika með aukinni kreatínínúthreinsun.

Tafla 5: Fjöldi blóðþurrðarslaga/segareks í slagæð flokkaðra eftir kreatínínúthreinsun í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni, greining á hópnum sem ætlunin var að meðhöndla í rannsókninni í heild

| CrCl undirhópur (ml/mín.) | Edoxaban 60 mg (N = 7.012) | | | Warfarín (N = 7.012) | | | Áhættuhlutfall (HR) (95% CI) |
|---------------------------|----------------------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------------|------------------------------|
| | n | Fjöldi tilvika | Tíðni tilvika (%/ár) | n | Fjöldi tilvika | Tíðni tilvika (%/ár) | |
| ≥ 30 til ≤ 50 | 1.302 | 63 | 1,89 | 1.305 | 67 | 2,05 | 0,93 (0,66; 1,31) |
| > 50 til ≤ 70 | 2.093 | 85 | 1,51 | 2.106 | 95 | 1,70 | 0,88 (0,66; 1,18) |
| > 70 til ≤ 90 | 1.661 | 45 | 0,99 | 1.703 | 50 | 1,08 | 0,92 (0,61; 1,37) |
| > 90 til ≤ 110 | 927 | 27 | 1,08 | 960 | 26 | 0,98 | 1,10 (0,64; 1,89) |
| > 110 til ≤ 130 | 497 | 14 | 1,01 | 469 | 10 | 0,78 | 1,27 (0,57; 2,85) |
| > 130 | 462 | 10 | 0,78 | 418 | 3 | 0,25 | --* |

Skammstafanir: CrCl = kreatínínúthreinsun; N = fjöldi einstaklinga í hópnum sem ætlunin var að meðhöndla allt rannsóknartímabilið; n = fjöldi sjúklinga í undirhópi; HR = hazard ratio vs. warfarín; áhættuhlutfall miðuð við warfarín; CI = confidence interval: öryggisbil.

*Áhættuhlutfall ekki reiknað út ef fjöldi tilvika var < 5 í einum meðferðarhópi.

Innan undirhópa með mismunandi nýrnastarfsemi voru niðurstöður fyrir aukaendapunkta verkunar í samræmi við niðurstöðurnar fyrir aðalendapunktinn.

Próf á yfirburðum var gert á hópnum sem ætlunin var að meðhöndla (e. intention-to-treat, ITT) á öllu rannsóknartímabilinu í heild.

Slag og tilvik segareks í slagæð komu fyrir hjá færri einstaklingum í meðferðarhópnum sem fékk 60 mg af edoxabani en í warfarínhópnum (1,57% og 1,80% á ári, talið upp í sömu röð), og var áhættuhlutfallið 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; $p = 0,0807$ fyrir yfirburði).

Fyrir fyrirfram skilgreindu samsettu endapunktana til samanburðar á hópnum sem fengu annaðhvort 60 mg af edoxabani eða warfarín, var áhættuhlutfallið (99% CI) fyrir slag, segarek og dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma 0,87 (0,76; 0,99), meiriháttar aukaverkun á hjarta- og æðakerfi 0,89 (0,78; 1,00) og slag, segarek og dauðsföll af hvað orsök sem var 0,90 (0,80; 1,01).

Dauðsföll af hvaða orsök sem var (staðfest dauðsföll) í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni urðu 769 (3,99% á ári) hjá einstaklingum sem tóku 60 mg af edoxabani (minnkaður skammtur, 30 mg) á móti 836 (4,35% á ári) hjá þeim sem tóku warfarín; [HR (95% CI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Dauðsföll af hvaða orsök sem var (staðfest dauðsföll) í undirhópum m.t.t. nýrnastarfsemi (edoxaban samanborið við warfarín): CrCl 30 til ≤ 50 ml/mín. [HR (95% CI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl > 50 til < 80 ml/mín. [HR (95% CI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCl ≥ 80 ml/mín. [HR (95% CI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Edoxaban 60 mg (minnkaður skammtur, 30 mg) leiddi til lægri tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma samanborið við warfarín [HR (95% CI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Niðurstöður um staðfesta verkun á dánartíðni vegna sjúkdóma í hjarta- og æðakerfi í undirhópum m.t.t. nýrnastarfsemi (edoxaban samanborið við warfarín): CrCl 30 til ≤ 50 ml/mín. [HR (95% CI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl > 50 til < 80 ml/mín. [HR (95% CI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCl ≥ 80 ml/mín. [HR (95% CI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Aðalendapunkturinn með tilliti til öryggis var mikil blæðing.

Marktæk minnkun áhættu, meðferðarhópnum sem fékk 60 mg af edoxabani í vil samanborið við warfarínhópinn, varð með tilliti til mikilla blæðinga ((2,75%, og 3,43% á ári, í sömu röð) [HR (95% CI): 0,80 (0,71; 0,91); $p = 0,0009$], innankúpublæðing (0,39% og 0,85% á ári, í sömu röð) [HR (95% CI): 0,47 (0,34; 0,63); $p < 0,0001$] og aðrar tegundir blæðinga (tafla 6).

Fækkun banvænna blæðinga var einnig marktæk í meðferðarhópnum sem fékk 60 mg af edoxabani samanborið við warfarínhópinn (0,21% og 0,38%) [HR (95% CI): 0,55 (0,36; 0,84); $p = 0,0059$ fyrir yfirburði], aðallega vegna fækkunar á banvænum innankúpublæðingum [HR (95% CI): 0,58 (0,35; 0,95); $p = 0,0312$].

Tafla 6: Blæðingartilvik í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni – greining á öryggi meðan á meðferð stendur

| | Edoxaban 60 mg (30 mg minnkaður skammtur) (N = 7.012) | Warfarín (N = 7.012) |
|--|--|---------------------------------|
| Mikil blæðing | | |
| n | 418 | 524 |
| Tíðni tilvika (%/ár) ^a | 2,75 | 3,43 |
| HR (95% CI) | 0,80 (0,71; 0,91) | |
| p-gildi | 0,0009 | |
| ICH^b | | |
| n | 61 | 132 |
| Tíðni tilvika (%/ár) ^a | 0,39 | 0,85 |
| HR (95% CI) | 0,47 (0,34; 0,63) | |
| Banvæn blæðing | | |
| n | 32 | 59 |
| Tíðni tilvika (%/ár) ^a | 0,21 | 0,38 |
| HR (95% CI) | 0,55 (0,36; 0,84) | |
| CRNM blæðing | | |
| n | 1.214 | 1.396 |
| Tíðni tilvika (%/ár) ^a | 8,67 | 10,15 |
| HR (95% CI) | 0,86 (0,80; 0,93) | |
| Hvaða blæðing sem er, staðfest af gagnrýnanda^c | | |
| n | 1.865 | 2.114 |
| Tíðni tilvika (%/ár) ^a | 14,15 | 16,40 |
| HR (95% CI) | 0,87 (0,82; 0,92) | |

Skammstafanir: ICH = intracranial haemorrhage: innankúpublæðing;

HR = hazard ratio versus warfarín: áhættuhlutfall miðað við warfarín; CI = confidence interval: öryggisbil;

CRNM = clinically relevant non-major: klínískt mikilvæg en ekki mikil,

n = fjöldi einstaklinga með blæðingartilvik; N = fjöldi einstaklinga í greiningarþýði vegna öryggis.

^a Tíðni tilvika (%/ár) er reiknuð út sem fjöldi tilvika/einstaklingsár útsetningar fyrir lyfinu.

^b ICH felur í sér frumkomna heilablæðingu, utanskúmsblæðingu, utan-/innanbastsblæðingu og blóðþurrðarslag með mikilli blæðingu í kjölfarið. Allar innankúpublæðingar sem skráðar eru á rafrænu „adjudicated cerebrovascular and non-intracranial bleed eCRF“ skýrslueyðublöðin og staðfestar hafa verið af dómara eru taldar með í fjölda innankúpublæðinga.

^c Staðfestar blæðingar taka einnig til blæðinga sem dómari skilgreinir sem klínískt greinilegar.

Athugið: Einstaklingur getur verið í fleiri en einum undirflokki ef hann/hún fellur undir tilvik í viðkomandi undirflokki. Fyrsta tilvikið í hverjum flokki er tekið inn í greininguna.

Töflur 7, 8 og 9 sýna miklar blæðingar, banvænar blæðingar og innankúpublæðingar, talið upp í sömu röð, flokkaðra eftir kreatínínúthreinsun hjá sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni. Í báðum meðferðarhópunum dregur úr tíðni tilvika með aukinni kreatínínúthreinsun.

Tafla 7: Fjöldi tilvika mikilla blæðinga flokkaðra eftir kreatínínúthreinsun í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni, greining á öryggi meðan á meðferð stendur^a

| CrCl undirhópur (ml/mín.) | Edoxaban 60 mg (N = 7.012) | | | Warfarin (N = 7.012) | | | Áhættuhlutfall (95% CI) |
|---------------------------|----------------------------|----------------|-----------------------|----------------------|----------------|----------------------|-------------------------|
| | n | Fjöldi tilvika | Fjöldi tilvika (%/ár) | n | Fjöldi tilvika | Tíðni tilvika (%/ár) | |
| ≥ 30 til ≤ 50 | 1.302 | 96 | 3,91 | 1.305 | 128 | 5,23 | 0,75 (0,58; 0,98) |
| > 50 til ≤ 70 | 2.093 | 148 | 3,31 | 2.106 | 171 | 3,77 | 0,88 (0,71; 1,10) |
| > 70 til ≤ 90 | 1.661 | 108 | 2,88 | 1.703 | 119 | 3,08 | 0,93 (0,72; 1,21) |
| > 90 til ≤ 110 | 927 | 29 | 1,33 | 960 | 56 | 2,48 | 0,54 (0,34; 0,84) |
| > 110 til ≤ 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) |

Tafla 8: Fjöldi tilvika banvænna blæðinga flokkaðra eftir kreatínínúthreinsun í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni, greining á öryggi meðan á meðferð stendur^a

| CrCl undirhópur (ml/mín.) | Edoxaban 60 mg (N = 7.012) | | | Warfarin (N = 7.012) | | | Áhættuhlutfall (95% CI) |
|---------------------------|----------------------------|----------------|-----------------------|----------------------|----------------|----------------------|-------------------------|
| | n | Fjöldi tilvika | Fjöldi tilvika (%/ár) | n | Fjöldi tilvika | Tíðni tilvika (%/ár) | |
| ≥ 30 til ≤ 50 | 1.302 | 9 | 0,36 | 1.305 | 18 | 0,72 | 0,51 (0,23; 1,14) |
| > 50 til ≤ 70 | 2.093 | 8 | 0,18 | 2.106 | 23 | 0,50 | 0,35 (0,16; 0,79) |
| > 70 til ≤ 90 | 1.661 | 10 | 0,26 | 1.703 | 9 | 0,23 | 1,14 (0,46; 2,82) |
| > 90 til ≤ 110 | 927 | 2 | 0,09 | 960 | 3 | 0,13 | --* |
| > 110 til ≤ 130 | 497 | 1 | 0,08 | 469 | 5 | 0,44 | --* |
| > 130 | 462 | 2 | 0,18 | 418 | 0 | 0,00 | --* |

Tafla 9: Fjöldi tilvika innankúpublæðinga flokkaðra eftir kreatínínúthreinsun í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni, greining á öryggi meðan á meðferð stendur^a

| CrCl undirhópur (ml/mín.) | Edoxaban 60 mg (N = 7.012) | | | Warfarin (N = 7.012) | | | Áhættuhlutfall (95% CI) |
|---------------------------|----------------------------|----------------|-----------------------|----------------------|----------------|----------------------|-------------------------|
| | n | Fjöldi tilvika | Fjöldi tilvika (%/ár) | n | Fjöldi tilvika | Tíðni tilvika (%/ár) | |
| ≥ 30 til ≤ 50 | 1.302 | 16 | 0,64 | 1.305 | 35 | 1,40 | 0,45 (0,25; 0,81) |
| > 50 til ≤ 70 | 2.093 | 19 | 0,42 | 2.106 | 51 | 1,10 | 0,38 (0,22; 0,64) |
| > 70 til ≤ 90 | 1.661 | 17 | 0,44 | 1.703 | 35 | 0,89 | 0,50 (0,28; 0,89) |
| > 90 til ≤ 110 | 927 | 5 | 0,23 | 960 | 6 | 0,26 | 0,87 (0,27; 2,86) |
| > 110 til ≤ 130 | 497 | 2 | 0,17 | 469 | 3 | 0,26 | --* |
| > 130 | 462 | 1 | 0,09 | 418 | 1 | 0,10 | --* |

Skammstafanir: N = fjöldi einstaklinga í hópnum sem ætlunin var að meðhöndla allt rannsóknartímabilið; n = fjöldi sjúklinga í undirhópi; HR = hazard ratio vs. warfarin: áhættuhlutfall miðað við warfarin; CI = confidence interval: öryggisbil.

*Áhættuhlutfall ekki reiknað út ef fjöldi tilvika var < 5 í einum meðferðarhópi.

^a Meðan á meðferð stendur: Tími frá fyrsta skammti af rannsóknarlyfinu til síðasta skammtis plús 3 dagar.

Í greiningu á undirhópum einstaklinga sem voru í 60 mg meðferðarhópnum og fengu skammtinn minnkaðan í 30 mg í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni vegna líkamsþyngdar ≤ 60 kg, miðlungsmikið skertrar nýrnastarfsemi eða samhliða notkunar P-gp hemla, voru 104 (3,05% á ári) af einstaklingunum sem fengu

30 mg minnkaðan skammt af edoxabani og 166 (4,85% á ári) af einstaklingunum sem fengu minnkaðan warfarínskammt sem fengu mikla blæðingu [HR (95% CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

Í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni var um marktækan ávinning að ræða samkvæmt endanlegum klínískum niðurstöðum (fyrsta slag, tilvik segareks, mikil blæðing eða dauðsföll af hvaða orsök sem er hjá öllum hópnum sem ætlunin var að meðhöndla (MITT population) á rannsóknartímabilinu í heild) edoxabani í hag, HR (95% CI): 0,89 (0,83; 0,96); $p = 0,0024$, þegar edoxaban 60 mg meðferðarhópurinn var borinn saman við warfarín.

Meðferð segamyndunar í djúplægum bláæðum og lungnasegareks, og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (bláæðasegareki)

Klíníska rannsóknaráætlunin fyrir edoxaban við bláæðasegareki var hönnuð til þess að sýna verkun og öryggi edoxabans í meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki.

Í Hokusai-VTE grundvallarrannsókninni var 8.292 einstaklingum slembiraðað til að fá upphafsmeðferð með heparíni (enoxaparíni eða ósundurgræindu heparíni) sem fylgt var eftir með 60 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring eða samanburðarlyfinu. Í samanburðarminnum fengu einstaklingarnir upphafsmeðferð með heparíni samhliða warfaríni sem var títrað að markgildi INR, 2,0 til 3,0 og síðan fylgt eftir með warfaríni einu sér. Tímalengd meðferðarinnar, sem var frá 3 mánuðum til allt að 12 mánuðum, var ákveðin af rannsakandanum samkvæmt klínísku ástandi sjúklingsins.

Meirihluti sjúklinga sem fengu meðferð með edoxabani voru hvítir (69,6%) og asískir (21,0%); 3,8% voru svartir og 5,3% voru skilgreindir sem „af öðrum kynþætti“.

Tímalengd meðferðarinnar var að minnsta kosti 3 mánuðir hjá 3.718 einstaklingum (91,6%) sem fengu edoxaban á móti 3.727 einstaklingum (91,4%) sem fengu warfarín; að minnsta kosti 6 mánuðir hjá 3.495 einstaklingum (86,1%) sem fengu edoxaban á móti 3.491 einstaklingum (85,6%) sem fengu warfarín; og 12 mánuðir hjá 1.643 einstaklingum (40,5%) sem fengu edoxaban á móti 1.659 einstaklingum (40,4%) sem fengu warfarín.

Aðalendapunktur verkunar var endurtekið bláæðasegarek með einkennum, skilgreint sem samsetning endurtekinnar segamyndunar í djúplægum bláæðum með einkennum, lungnasegareki með einkennum sem ekki leiddi til dauða og lungnasegareki sem olli dauðsföllum hjá einstaklingum á 12 mánaða rannsóknartímabilinu. Aðrir endapunktur verkunar voru samsett klínísk útkoma úr endurteknu bláæðasegareki og dauðsföll af hvaða orsök sem er.

Einstaklingar sem einn eða fleiri af eftirfarandi klínískum þáttum átti við um fengu 30 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring: miðlungsmikið skert nýrnastarfsemi (CrCl 30 - 50 ml/mín.); líkamsþyngd ≤ 60 kg; eða samhliða notkun sértækra P-gp hemla.

Í Hokusai-VTE rannsókninni (tafla 10) var sýnt fram á að edoxaban væri jafngilt warfaríni með tilliti til aðalendapunkts verkunar, endurtekings bláæðasegareks, sem kom fyrir hjá 130 af 4.118 einstaklingum (3,2%) í hópnum sem fékk edoxaban á móti 146 af 4.122 einstaklingum (3,5%) í hópnum sem fékk warfarín [HR (95% CI): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ fyrir jafngildi]. Í warfarínhópnum var miðgildi tímalengdar innan meðferðarmarka (e. time in therapeutic range (TTR), INR 2,0 til 3,0) 65,6%. Hjá einstaklingum sem voru með lungnasegarek (með eða án segamyndunar í djúplægum bláæðum), höfðu 47 einstaklingar (2,8%) sem voru á edoxabani og 65 einstaklingar (3,9%) sem voru á warfaríni endurtekið bláæðasegarek [HR (95% CI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tafla 10: Niðurstöður um verkun í Hokusai-VTE rannsókninni – hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla, allt rannsóknartímabilið

| Aðalendapunktur ^a | Edoxaban 60 mg (30 mg minnkaður skammtur) (N = 4.118) | Warfarín (N = 4.122) | Edoxaban samanborið við warfarín HR (95% CI) ^b p-gildi |
|---|---|----------------------|---|
| Allir einstaklingar með endurtekið bláæðasegarek með einkennum ^c , n (%) | 130 (3,2) | 146 (3,5) | 0,89 (0,70; 1,13) p-gildi < 0,0001 (jafngilt) |
| Lungnasegarek með eða án segamyndunar í djúplægum bláæðum | 73 (1,8) | 83 (2,0) | |
| Banvænt lungnasegarek eða dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek | 24 (0,6) | 24 (0,6) | |
| Lungnasegarek sem er ekki banvænt | 49 (1,2) | 59 (1,4) | |
| Segamyndun í djúplægum bláæðum eingöngu | 57 (1,4) | 63 (1,5) | |

Skammstafanir: HR = hazard ratio vs. warfarín; áhættuhlutfall miðað við warfarín; CI = confidence interval; öryggisbil; N = fjöldi einstaklinga í hópnum sem ætlunin var að meðhöndla; n = fjöldi einstaklinga með tilvik.

- ^a Aðalendapunktur verkunar er staðfest endurtekið bláæðasegarek með einkennum (þ.e. endapunkturinn var samsettur úr segamyndun í djúplægum bláæðum, lungnasegareki sem ekki var banvænt og banvænu lungnasegareki).
- ^b HR og tvíhliða CI eru byggð á Cox-líkani fyrir aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegri áhættu, sem tekur til meðferðar og eftirfarandi lagskiptingarþátta sem einnig eru breytur við slembiröðun: uppgefin greining (lungnasegarek með eða án segamyndunar í djúplægum bláæðum, segamyndun í djúplægum bláæðum eingöngu), áhættuþættir við upphaf rannsóknar (tímabundnir þættir, allir aðrir þættir), og þörf fyrir 30 mg skammt af edoxabani/edoxaban lyfleysu þegar slembiröðun fer fram (já/nei).
- ^c P-gildið er fyrir fyrirfram skilgreindu jafngildismörkin sem eru 1,5.

Af sjúklingunum sem fengu skammtinn minnkaðan í 30 mg (aðallega vegna lítillar líkamsþyngdar eða nýrnastarfsemi) voru 15 einstaklingar (2,1%) af þeim sem fengu edoxaban og 22 einstaklingar (3,1%) af þeim sem fengu warfarín, sem fengu endurtekið bláæðasegarek [HR (95% CI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Aukaendapunktinum sem var samsettur úr endurteknu bláæðasegareki og dauðsföllum af hvaða orsök sem var, var náð hjá 138 einstaklingum (3,4%) í edoxabanhópnum og 158 einstaklingum (3,9%) í warfarínhópnum [HR (95% CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Niðurstöðurnar varðandi dauðsföll af hvaða orsök sem var (staðfest dauðsföll) í Hokusai-VTE rannsókninni voru 136 einstaklingar (3,3%) af þeim sem fengu 60 mg (minnkaðan skammt, 30 mg) af edoxabani samanborið við 130 einstaklinga (3,2%) af þeim sem fengu warfarín.

Í fyrirfram skilgreindum undirhópi einstaklinga með lungnasegarek voru 447 einstaklingar (30,6%) af þeim sem fengu meðferð með edoxabani og 483 einstaklingar (32,2%) af þeim sem fengu meðferð með warfaríni greindir með lungnasegarek og NT-proBNP \geq 500 pg/ml. Aðalendapunktur verkunar átti sér stað hjá 14 einstaklingum (3,1%) sem fengu edoxaban og 30 einstaklingum (6,2%) sem fengu warfarín [HR (95% CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Niðurstöður varðandi verkun hjá helstu fyrirfram skilgreindu undirhópnum (með minnkun skammta eftir því sem þörf var á), þ.m.t. eftir aldri, líkamsþyngd, kyni og nýrnastarfsemi, voru í samræmi við aðalniðurstöður um verkun í heildarþýðinu sem rannsakað var í rannsókninni.

Aðalendapunktur öryggis var klínískt mikilvæg blæðing (mikil blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var mikil).

Í töflu 11 eru tekin saman staðfest blæðingartilvik fyrir greiningu á öryggi meðan á meðferð stendur. Marktæk minnkun áhættu í edoxaban hópnum samanborið við warfarín kom fram m.t.t. aðalendapunkts öryggis sem var klínískt mikilvæg blæðing, samsetning mikillar blæðingar eða klínískt mikilvægrar blæðingar sem ekki var mikil (e. clinically relevant non-major bleeding, CRNM), sem átti sér stað hjá 349 af 4.118 einstaklingum (8,5%) í edoxabanhópnum og hjá 423 af 4.122 einstaklingum (10,3%) í warfarín-hópnum [HR (95% CI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 fyrir yfirburði].

Tafla 11: Blæðingartilvik í Hokusai-VTE rannsókninni - greining á öryggi meðan á meðferð stendur^a

| | Edoxaban 60 mg (30 mg minnkaður skammtur) (N = 4.118) | Warfarín (N = 4.122) |
|---|--|---------------------------------|
| Klínískt mikilvæg blæðing (Mikil og CRNM),^b n (%) | | |
| n | 349 (8,5) | 423 (10,3) |
| HR (95% CI) | 0,81 (0,71; 0,94) | |
| p-gildi | 0,004 (fyrir yfirburði) | |
| Mikil blæðing n (%) | | |
| n | 56 (1,4) | 66 (1,6) |
| HR (95% CI) | 0,84 (0,59; 1,21) | |
| Banvæn innankúpublæðing | 0 | 6 (0,1) |
| Innankúpublæðing, ekki banvæn | 5 (0,1) | 12 (0,3) |
| CRNM blæðing | | |
| n | 298 (7,2) | 368 (8,9) |
| HR (95% CI) | 0,80 (0,68; 0,93) | |
| Allar blæðingar | | |
| n | 895 (21,7) | 1.056 (25,6) |
| HR (95% CI) | 0,82 (0,75; 0,90) | |

Skammstafanir: ICH = intracranial haemorrhage: innankúpublæðing;

HR = hazard ratio vs. warfarín: áhættuhlutfall miðað við warfarín; CI = confidence interval: öryggisbil;

N = fjöldi einstaklinga í greiningarþýði vegna öryggis; n = fjöldi tilvika;

CRNM = clinically relevant non-major: klínískt mikilvæg en ekki mikil.

^a Meðan á meðferð stendur: Tími frá fyrsta skammti af rannsóknarlyfinu til síðasta skammts plús 3 dagar.

^b Aðalendapunktur öryggis: Klínískt mikilvæg blæðing (samsetning mikillar og klínískt mikilvægrar en ekki mikillar blæðingar).

Í greiningu á undirhópum hjá einstaklingum sem fengu skammtinn minnkaðan í 30 mg í Hokusai-VTE rannsókninni, vegna líkamsþyngdar ≤ 60 kg, miðlungsmikillar skerðingar á nýrnastarfsemi, eða samhliða notkunar P-gp hemla fengu 58 einstaklingar (7,9%) af þeim sem voru á minnkuðum skammti, 30 mg, af edoxabani og 92 einstaklingar (12,8%) af þeim sem fengu warfarín, mikla blæðingu eða klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var mikil [HR (95%): 0,62 (0,44; 0,86)].

Í Hokusai-VTE rannsókninni var endanleg klínísk niðurstaða (endurtekið bláæðasegarek, mikil blæðing eða dauðsföll af hvaða orsök sem var hjá öllum hópum sem ætlunin var að meðhöndla (mITT population) á rannsóknartímabilinu í heild) HR (95% CI) 1,00 (0,85; 1,18) þegar edoxaban var borið saman við warfarín.

Forvörn gegn slagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og mikla kreatínínúthreinsun (CrCl > 100 ml/mín.)

Sérstök slembiröð, tvíblind rannsókn (E314) var gerð hjá 607 sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og mikla kreatínínúthreinsun (CrCl > 100 ml/mín. samkvæmt mælingu með Cockcroft-Gault jöfnunni) með það að meginmarkmiði að meta lyfjahvörf/lyfhrif 60 mg skammts af edoxabani einu sinni á dag samanborið við 75 mg einu sinni á dag. Til viðbótar við lyfjahvarfa/lyfhrifa aðalendapunkturinn fól rannsóknin í sér mat á klínískum endapunktum sem voru slag og blæðing á 12 mánaða meðferðartímabili.

Eftir gjöf 75 mg skammts af edoxabani einu sinni á dag hjá undirhópnum sem var með mikla kreatínínúthreinsun (> 100 ml/mín.) varð ~25% aukning á útsetningu samanborið við gjöf 60 mg skammts af edoxabani einu sinni á dag eins og gert hafði verið ráð fyrir.

Fjöldi einstaklinga sem urðu fyrir tilvikum staðfesta samsetta endapunktsins, með tilliti til verkunar, sem voru slag/tímabundin blóðþurrð í heila (TIA)/segarek í slagæð (SEE) var takmarkaður og fól í sér 2 tilvik slags í hópnum sem fékk 60 mg af edoxabani (0,7%; 95% CI: 0,1% til 2,4%) og 3 tilvik slags í hópnum sem fékk 75 mg af edoxabani (1%; 95% CI: 0,2% til 2,9%).

Staðfest tilvik meiriháttar blæðinga komu fram hjá 2 (0,7%; 95% CI: 0,1% til 2,4%) einstaklingum í hópnum sem fékk 60 mg af edoxabani samanborið við 3 (1,0%; 95% CI: 0,2% til 2,9%) einstaklingum í hópnum sem fékk 75 mg af edoxabani. Af þeim 2 meiriháttar blæðingum í hópnum sem fékk 60 mg af edoxabani var önnur á mikilvægu svæði/líffæri (í auga) og hin meiriháttar blæðingin var blæðing í vöðva. Af 3 meiriháttar blæðingunum í hópnum sem fékk 75 mg af edoxabani komu 2 fyrir á mikilvægu svæði/líffæri (í heila/ein var banvæn) og ein var blæðing í efri hluta meltingarvegar (lífshættuleg). Einnig komu 9 (3%) klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar (clinically relevant non-major, CRNM) fyrir í hópnum sem fékk 60 mg af edoxabani og 7 (2,3%) klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar komu fyrir í hópnum sem fékk 75 mg af edoxabani.

Til viðbótar við klínísku rannsóknina E314 var gerð framskyggn, fjölþjóðleg, fjölsetra athugunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (ETNA-AF) í 10 Evrópulöndum, sem tók til 13.980 þátttakenda. Í þessum hópi voru 1.826 með kreatínínúthreinsun > 100 ml/mín. og fengu 60 mg af edoxabani í samræmi við skilyrði fyrir skömmtun sem lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs. Árleg tíðni samsetningarinnar blóðþurrðarslag eða segarek í slagæð var 0,39%/ári og meiriháttar blæðingar komu fyrir hjá 0,73%/ári.

Í ljósi samanlagðra gagna úr ENGAGE AF, E314 og ETNA-AF er búist við því að hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og mikla kreatínínúthreinsun sem fengu meðferð með 60 mg af edoxabani sé árleg tíðni blóðþurrðarslags/segareks í slagæð ≤ 1%. Ekki er búist við að aukning á skammtinum umfram 60 mg, hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og mikla kreatínínúthreinsun (> 100 ml/mín.), veiti aukna vörn gegn slagi og hún getur tengst auknum aukaverkunum. Þar af leiðandi er mælt með 60 mg af edoxabani einu sinni á dag handa þessum sjúklingum eftir vandlegt mat á hættu á segareki og blæðingum hjá viðkomandi einstaklingi (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem gangast undir rafvendingu

Fjölsetra, framskyggn, slembiröð, opin rannsókn með blinduðu mati við endapunkt (ENSURE-AF) var gerð hjá 2.199 einstaklingum (sem ýmist höfðu ekki áður fengið segavarnarlyf til inntöku eða höfðu fengið meðferð áður) með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation) sem áttu að gangast undir rafvendingu og var slembiraðað til að bera saman edoxaban 60 mg einu sinni á dag og enoxaparín/warfarín til að viðhalda INR meðferðargildinu 2,0-3,0 (slembiraðað 1:1), meðaltal TTR hjá þeim sem fengu warfarín var 70,8%. Alls voru 2.149 einstaklingar meðhöndlaðir með annaðhvort edoxabani (N = 1.067) eða enoxaparíni/warfaríni (N = 1.082). Einstaklingar í edoxaban-meðferðarhópnum fengu 30 mg einu sinni á dag ef einn eða fleiri af eftirfarandi klínískum þáttum voru til staðar: meðalmikil skerðing á nýrnastarfsemi (CrCl 30 – 50 ml/mín), lítil líkamsþyngd (≤ 60 kg) eða samhliða notkun tiltekinna P-gp hemla. Meirihluti einstaklinga í edoxaban- og warfarín-hópnum gekkst undir rafvendingu (83,7% og 78,9%, talið í sömu röð) eða fór sjálfkrafa í reglulegan takt (auto-converted) (6,6% og 8,6%, talið í sömu röð). Notuð var rafvending sem stýrt var með ómskoðun á hjarta um vélinda (TEE) (innan 3 daga frá upphafi

meðferðar) eða hefðbundin rafvending (a.m.k. 21 dags formeðferð). Einstaklingar héldu meðferðinni áfram í 28 daga eftir rafvendingu.

Aðalendapunktur verkunar var samsettur úr samanlagðri dánartíðni af völdum slags, segareks í slagæð, hjartadreps og hjarta- og æðasjúkdóma. Alls 5 (0,5%, 95% CI 0,15%-1,06%) tilvik áttu sér stað hjá einstaklingum í edoxaban-hópnum (N = 1.095) og 11 (1,0%, 95% CI 0,50%-1,78%) tilvik í warfarín-hópnum (N = 1.104); gagnlíkindahlutfall (OR) 0,46 (95% CI 0,12 - 1,43); greining hjá ITT-hópnum sem náði yfir allt rannsóknartímabilið með meðaltímalengdina 66 dagar.

Aðalendapunktur öryggis var samsettur úr miklum blæðingum og blæðingum sem voru klínískt mikilvægar en ekki miklar (clinically relevant non-major; CRNM). Alls 16 (1,5%, 95% CI 0,86%-2,42%) tilvik áttu sér stað hjá einstaklingum í edoxaban-hópnum (N = 1.067) og 11 (1,0%, 95% CI 0,51%-1,81%) tilvik í warfarín-hópnum (N = 1.082); gagnlíkindahlutfall (OR) 1,48 (95% CI 0,64 - 3,55); greining á öryggi meðan á meðferð stendur.

Þessi könnunarrannsókn sýndi fram á lága tíðni mikilla blæðinga og blæðinga sem voru klínískt mikilvægar en ekki miklar og segareks hjá báðum meðferðarhópnum hvað varðar rafvendingu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á edoxabani hjá einum eða fleiri undirhópum barna til forvarnar gegn segamyndun í slagæðum, til meðferðar við segareki og til forvarnar gegn segareki (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Edoxaban frásogast með hámarksþéttni í plasma innan 1 – 2 klst. Heildaraðgengi er um það bil 62%. Matur eykur hámarksútsetningu að breytilegu marki, en áhrif á heildarútsetningu eru í lágmarki. Edoxaban var gefið með eða án matar í ENGAGE AF-TIMI 48 og Hokusai-VTE rannsóknunum. Edoxaban er torleyst við pH 6,0 og hærra. Samhliða gjöf prótónpumpuhemla hafði engin mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir edoxabani.

Í rannsókn hjá 30 heilbrigðum þátttakendum voru meðalgildi AUC og C_{max} fyrir 60 mg af edoxabani sem gefin voru sem mulin tafla til inntöku blönduð í eplamauk eða sem dreifa í vatni um sondu í gegnum nef, jafngild og í heilli töflu. Í ljósi fyrirsjáanlegra lyfjahvarfa edoxabans sem eru í réttu hlutfalli við skammta eiga niðurstöður þessarar rannsóknar varðandi aðgengi líklega einnig við um minni skammta af edoxabani.

Dreifing

Dreifingin er tvífasa. Dreifingarrúmmálið er 107 (19,9) l að meðaltali (staðalfrávik).

Próteinbinding í plasma *in vitro* er um það bil 55%. Engin klínískt mikilvæg uppsöfnun verður á edoxabani (uppsöfnunarhlutfall 1.14) við skömmtun einu sinni á sólarhring. Blóðþéttni nær jafnvægi innan 3 daga.

Umbrot

Edoxaban er aðallega á óbreyttu formi í plasma. Edoxaban umbrotnar með vatnsrofi (sem miðlað er af karboxýlesterasa 1), samtengingu eða oxun fyrir tilstilli CYP3A4/5 (< 10%). Edoxaban hefur þrjú virk umbrotsefni, aðalumbrotsefnið (M-4), myndast við vatnsrof, er virkt og útsetning fyrir því er innan við 10% af útsetningu fyrir móðurefninu hjá heilbrigðum einstaklingum. Útsetning fyrir öðrum umbrotsefnum er innan við 5%. Edoxaban er hvarfefni fyrir útflæðisflutningspróteinið P-glýkóprótein (P-gp), en er ekki hvarfefni fyrir upptökuflutningsprótein svo sem lífræna anjónaflutningsfjölpeptíðið OATP1B1, lífræna anjónaflutningspróteinin OAT1 eða OAT3 eða lífræna katjónaflutningspróteinið OCT2. Virkt umbrotsefni þess er hvarfefni fyrir OATP1B1.

Brotthvarf

Hjá heilbrigðum einstaklingum er heildarúthreinsun áætluð 22 (\pm 3) l/klst.; 50% með úthreinsun um nýru (11 l/klst.). Um það bil 35% af gefnum skammti úthreinsast um nýru. Það sem eftir er umbrotnar og skilst út í galli/meltingarfærum. Eftir inntöku er helmingunartíminn ($t_{1/2}$) 10 – 14 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf edoxabans eru hér um bil í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 15 mg til 60 mg hjá heilbrigðum einstaklingum.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Eftir að tekið hafði verið tillit til nýrnastarfsemi og líkamsþyngdar hafði aldur engin klínískt mikilvæg áhrif til viðbótar á lyfjahvörf edoxabans í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í 3. stigs grundvallarrannsókn á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (ENGAGE AF-TIMI 48).

Skert nýrnastarfsemi

AUC-gildi í plasma hjá einstaklingum með vægt (CrCl > 50 - 80 ml/mín.), miðlungsmikið (CrCl 30 - 50 ml/mín.) eða verulega (CrCl < 30 ml/mín., en ekki á blóðskilun) skerta nýrnastarfsemi hækkaði um 32%, 74% og 72%, talið upp í sömu röð, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi breytast umbrot lyfsins og magn virkra umbrotsefna verður meira. Línulegt samband er á milli plasmáþéttni edoxabans og and-þáttar Xa virkni, óháð nýrnastarfsemi. Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gengust undir kviðskilun höfðu 93% hærri heildarútsetningu en heilbrigðir einstaklingar.

Lyfjavarfalíkan af þýði sýnir að útsetning um það bil tvöfaldast hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl 15 – 29 ml/mín.) samanborið við heilbrigða einstaklinga.

Í töflu 12 er and-þáttar Xa virkni edoxabans sýnd, flokkuð eftir kreatínínúthreinsun, fyrir hverja ábendingu fyrir sig.

Tafla 12: And-þáttar Xa virkni edoxabans flokkuð eftir kreatínínúthreinsun

| Edoxaban Skammtur | CrCl (ml/mín.) | Edoxaban And-þáttar Xa virkni eftir skammt (a.e./ml) ¹ | Edoxaban And-þáttar Xa virkni fyrir skammt (a.e./ml) ² |
|--|-----------------|---|---|
| Miðgildi [á bilinu 2,5 – 97,5%] | | | |
| Forvörn gegn slagi og segareki í slagæð: NVAF | | | |
| 30 mg einu sinni á sólarhring | ≥ 30 til ≤ 50 | 2,92 [0,33 – 5,88] | 0,53 [0,11 – 2,06] |
| 60 mg einu sinni á sólarhring* | > 50 til ≤ 70 | 4,52 [0,38 – 7,64] | 0,83 [0,16 – 2,61] |
| | > 70 til ≤ 90 | 4,12 [0,19 – 7,55] | 0,68 [0,05 – 2,33] |
| | > 90 til ≤ 110 | 3,82 [0,36 – 7,39] | 0,60 [0,14 – 3,57] |
| | > 110 til ≤ 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] |
| Meðferð við DVT, meðferð við PE og forvörn gegn endurteknu DVT og PE (VTE) | | | |
| 30 mg einu sinni á sólarhring | ≥ 30 til ≤ 50 | 2,21 [0,14 – 4,47] | 0,22 [0,00 – 1,09] |
| 60 mg einu sinni á sólarhring* | > 50 til ≤ 70 | 3,42 [0,19 – 6,13] | 0,34 [0,00 – 3,10] |
| | > 70 til ≤ 90 | 2,97 [0,24 – 5,82] | 0,24 [0,00 – 1,77] |
| | > 90 til ≤ 110 | 2,82 [0,14 – 5,31] | 0,20 [0,00 – 2,52] |
| | > 110 til ≤ 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] |

*Minnka á skammta í 30 mg ef um er að ræða líkamspýngd ≤ 60 kg eða samhliða sértæka P-glúkóprótein (P-gp) hemla

¹ Eftir skammt jafngildir C_{max} (sýni eftir skammt voru tekin 1 – 3 klst. eftir gjöf edoxabans)

² Fyrir skammt jafngildir C_{min}

Þó að ekki sé þörf á reglulegu eftirliti með meðferð með edoxabani, er hægt að áætla segavarnandi áhrif með kvarðaðri magngreiningu á virkni gegn storkuþætti Xa við sérstakar aðstæður þar sem þekking á útsetningu fyrir edoxabani getur verið gagnleg við klíniska ákvarðanatöku, t.d. við ofskömmun og bráðaskurðaðgerðir (sjá einnig kafla 4.4).

Fjögurra klukkustunda blóðskilunarlota minnkaði heildarútsetningu fyrir edoxabani um minna en 9%.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi voru lyfjahvörf og lyfhrif sambærileg og hjá þöruðum heilbrigðum samانبurðarhópi. Edoxaban hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Kyn

Eftir að tekið hafði verið tillit til líkamspýngdar hafði kyn engin klínískt mikilvæg áhrif til viðbótar á lyfjahvörf edoxabans í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í 3. stigs grundvallarrannsókn á gáttatifi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (ENGAGE AF-TIMI 48).

Kynþáttur

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni var hámarksútsetning og heildarútsetning hjá asískum sjúklingum og sjúklingum sem ekki voru asískir sambærileg.

Líkamsþyngd

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni á gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum, varð hækkun á hámarksþéttni (C_{max}) hjá sjúklingum með lágt miðgildi líkamsþyngdar (55 kg) um 40% og á AUC-gildi um 13%, samanborið við sjúklinga með hátt miðgildi líkamsþyngdar (84 kg). Í 3. stigs klínískum rannsóknum (á bæði ábendingunni gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og bláæðasegareki) fengu sjúklingar sem voru ≤ 60 kg að þyngd 50% minni edoxaban skammt og höfðu svipaða verkun og minni blæðingu samanborið við warfarín.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

PT, INR, aPTT og and-þáttur Xa hafa línulega fylgni við þéttni edoxabans.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og ljóseiturhrifum.

Eiturverkanir á æxlun

Edoxaban olli blæðingum frá leggöngum í stærri skömmtum hjá rottum og kaninum, en hafði engin áhrif á æxlunargetu móðurrottna.

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum.

Í dýrarannsóknunum á æxlun, var aukin tíðni breytileika á gallblöðrum hjá kaninum við skammta sem voru 200 mg/kg sem er u.þ.b. 65-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 60 mg/sólarhring miðað við heildarlíkamsyfirborð í mg/m^2 . Fleiri fósturlát eftir bólfestu áttu sér stað hjá rottum af 300 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 49-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn) og hjá kaninum af 200 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 65-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn).

Edoxaban útskildist í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Virka efnið edoxaban tósílat er varanlegt í umhverfinu (sjá leiðbeiningar um förgun í kafla 6.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól (E421)
Forhleypt sterkja
Krospóvídón (E1202)
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð

Hýprómellósi (E464)
Makrógól (8000)
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Karnaubavax

Roteas 15 mg filmuhúðaðar töflur

Gult járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)

Roteas 30 mg filmuhúðaðar töflur

Rautt járnnoxíð (E172)

Roteas 60 mg filmuhúðaðar töflur

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Roteas 15 mg filmuhúðaðar töflur

PVC/ál þynnupakkningar í öskjum með 10 filmuhúðuðum töflum.
PVC/ál rifgataðar stakskammta-þynnupakkningar í öskjum með 10 x 1 filmuhúðaðri töflu.

Roteas 30 mg filmuhúðaðar töflur

PVC/ál þynnupakkningar í öskjum með 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmuhúðuðum töflum.
PVC/ál rifgataðar stakskammta-þynnupakkningar í öskjum með 10 x 1, 50 x 1 og 100 x 1 filmuhúðuðum töflum.
HDPE glös með PP skrúfloki sem innihalda 90 filmuhúðaðar töflur.

Roteas 60 mg filmuhúðaðar töflur

PVC/ál þynnupakkningar í öskjum með 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmuhúðuðum töflum.
PVC/ál rifgataðar stakskammta-þynnupakkningar í öskjum með 10 x 1, 50 x 1 og 100 x 1 filmuhúðuðum töflum.
HDPE glös með PP skrúfloki sem innihalda 90 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Roteas 15 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg filmuhúðaðar töflur

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

Roteas 60 mg filmuhúðaðar töflur

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. apríl 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaráðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Roteas fer á markað skal markaðsleyfishafi ná samkomulagi við viðkomandi yfirvöld í hverju aðildarríki fyrir sig um innihald og framkvæmd fræðsluáætlunar, þ.m.t. samskiptaleiðir og dreifingarleiðir sem og aðra þætti varðandi fræðsluáætlunina.

Fræðsluáætlunin miðar að því að draga úr hættu á alvarlegum blæðingum hjá sjúklingum sem fá meðferð með Roteas með því að tryggja að þeir sem ávísa lyfinu séu upplýstir um hættuna og með því að veita leiðbeiningar um viðeigandi val á sjúklingum, rétta skömmtun og áhættustjórnun.

Áætlunin miðar einnig að því að tryggja að læknafræðingur sem hyggjast ávísa Roteas séu upplýstir um öryggiskortið sem ætlað er sjúklingum og að láta eigi alla sjúklinga sem fá meðferð með Roteas fá kortið og fara yfir það með þeim.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í öllum aðildarríkjum þar sem Roteas fer á markað fái allir læknafræðingur búast má við að noti Roteas eftirfarandi fræðsluefni:

- Samantekt á eiginleikum lyfs.
- Leiðbeiningar fyrir lækna um ávísun lyfsins.

- Öryggiskort fyrir sjúklinga.

Leiðbeiningar fyrir lækna um ávísun lyfsins skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Viðeigandi upplýsingar um hættuna á blæðingum.
- Nákvæmar upplýsingar um þann hóp sem er hugsanlega í meiri hættu en aðrir á að fá blæðingar.
- Frábendingar.
- Ráðleggingar um aðlögun skammta fyrir hópa sem eru í áhættu, þ.m.t. sjúklinga með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, sjúklinga sem eru léttir og þá sem eru að nota P-gp hemla samhliða.
- Leiðbeiningar um það hvernig á að skipta úr eða yfir í meðferð með Roteas.
- Leiðbeiningar varðandi skurðaðgerðir eða önnur inngrip, og hvernig á að gera hlé á meðferðinni.
- Hvernig bregðast skal við ofskömmun og blæðingum.
- Notkun storkuprófa og túlkun þeirra.
- Að allir sjúklingar skuli fá öryggiskort fyrir sjúklinga og fá ráðgjöf varðandi:
 - Einkenni blæðinga og hvenær eigi að leita eftir heilbrigðisþjónustu
 - Mikilvægi meðferðarheldni
 - Nauðsyn þess að hafa öryggiskort fyrir sjúklinga ávallt meðferðis
 - Þörfina á því að láta heilbrigðisstarfsmenn vita að þeir séu að taka Roteas ef þeir þurfa að gangast undir skurðaðgerð eða önnur inngrip.

Öryggiskort fyrir sjúklinga á að innihalda eftirfarandi lykilatrið er varða öryggi:

- Einkenni blæðinga og hvenær á að leita hjálpar.
- Mikilvægi meðferðarheldni.
- Nauðsyn þess að hafa öryggiskort fyrir sjúklinga ávallt meðferðis.
- Þörfina á því að láta heilbrigðisstarfsmenn vita að þeir séu að taka Roteas ef þeir þurfa að gangast undir skurðaðgerð eða önnur inngrip.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR 15 MG

1. HEITI LYFS

Roteas 15 mg filmuhúðaðar töflur
edoxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af edoxabani (sem tósílat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur
10 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1152/001 10 filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1152/002 10 x 1 filmuhúðuð tafla

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Roteas 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA MEÐ 10 FILMUHÚÐUÐUM 15 MG TÖFLUM**

1. HEITI LYFS

Roteas 15 mg filmuhúðaðar töflur
edoxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Berlin-Chemie (logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÞYNNA MEÐ 10 x 1 FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM MEÐ 15 MG**

1. HEITI LYFS

Roteas 15 mg filmuhúðaðar töflur
edoxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Berlin-Chemie (logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR 30 MG

1. HEITI LYFS

Roteas 30 mg filmhúðaðar töflur
edoxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 30 mg af edoxabani (sem tósílat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmhúðaðar töflur
14 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
30 filmhúðaðar töflur
56 filmhúðaðar töflur
60 filmhúðaðar töflur
84 filmhúðaðar töflur
90 filmhúðaðar töflur
98 filmhúðaðar töflur
100 filmhúðaðar töflur
10 x 1 filmhúðuð tafla
50 x 1 filmhúðuð tafla
100 x 1 filmhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

| | |
|------------------|--------------------------|
| EU/1/16/1152/003 | 10 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/004 | 14 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/005 | 28 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/006 | 30 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/007 | 56 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/008 | 60 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/009 | 84 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/010 | 90 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/011 | 98 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/012 | 100 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/013 | 10 x 1 filmuhúðuð tafla |
| EU/1/16/1152/014 | 50 x 1 filmuhúðuð tafla |
| EU/1/16/1152/015 | 100 x 1 filmuhúðuð tafla |

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Roteas 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA MEÐ 10 FILMUHÚÐUÐUM 30 MG TÖFLUM**

1. HEITI LYFS

Roteas 30 mg filmuhúðaðar töflur
edoxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Berlin-Chemie (logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA MEÐ 14 FILMUHÚÐUÐUM 30 MG TÖFLUM**

1. HEITI LYFS

Roteas 30 mg filmuhúðaðar töflur
edoxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Berlin-Chemie (logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má, Þri, Mi, Fi, Fö, Lau, Su

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÞYNNA MEÐ 10 x 1 FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM MEÐ 30 MG**

1. HEITI LYFS

Roteas 30 mg filmuhúðaðar töflur
edoxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Berlin-Chemie (logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MERKIMIÐI Á HDPE GLAS FYRIR 30 MG**

1. HEITI LYFS

Roteas 30 mg filmhúðaðar töflur
edoxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 30 mg af edoxabani (sem tósílat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI
NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS
VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1152/029 90 filmuhúðaðar töflur (HDPE glas)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf. (Á eingöngu við um merkimiða á glasi.)

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Roteas 30 mg (á eingöngu við um öskju, á ekki við um merkimiða á glasi.)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. (Á eingöngu við um öskju, á ekki við um merkimiða á glasi.)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC (Á eingöngu við um öskju, á ekki við um merkimiða á glasi.)

SN (Á eingöngu við um öskju, á ekki við um merkimiða á glasi.)

NN (Á eingöngu við um öskju, á ekki við um merkimiða á glasi.)

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR 60 MG

1. HEITI LYFS

Roteas 60 mg filmuhúðaðar töflur
edoxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg af edoxabani (sem tósílat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur
10 x 1 filmuhúðuð tafla
50 x 1 filmuhúðuð tafla
100 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

| | |
|------------------|--------------------------|
| EU/1/16/1152/016 | 10 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/017 | 14 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/018 | 28 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/019 | 30 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/020 | 56 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/021 | 60 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/022 | 84 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/023 | 90 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/024 | 98 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/025 | 100 filmuhúðaðar töflur |
| EU/1/16/1152/026 | 10 x 1 filmuhúðuð tafla |
| EU/1/16/1152/037 | 50 x 1 filmuhúðuð tafla |
| EU/1/16/1152/028 | 100 x 1 filmuhúðuð tafla |

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Roteas 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA MEÐ 10 FILMUHÚÐUÐUM 60 MG TÖFLUM**

1. HEITI LYFS

Roteas 60 mg filmuhúðaðar töflur
edoxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Berlin-Chemie (logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA MEÐ 14 FILMUHÚÐUÐUM 60 MG TÖFLUM**

1. HEITI LYFS

Roteas 60 mg filmuhúðaðar töflur
edoxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Berlin-Chemie (logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má, Þri, Mi, Fi, Fö, Lau, Su

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÞYNNA MEÐ 10 x 1 FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM MEÐ 60 MG**

1. HEITI LYFS

Roteas 60 mg filmuhúðaðar töflur
edoxaban

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Berlin-Chemie (logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MERKIMIÐI Á HDPE GLAS FYRIR 60 MG**

1. HEITI LYFS

Roteas 60 mg filmhúðaðar töflur
edoxaban

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 60 mg af edoxabani (sem tósílat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI
NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS
VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1152/030 90 filmuhúðaðar töflur (HDPE glas)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf. (Á eingöngu við um merkimiða á glasi.)

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Roteas 60 mg (á eingöngu við um öskju, á ekki við um merkimiða á glasi.)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. (Á eingöngu við um öskju, á ekki við um merkimiða á glasi.)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC (Á eingöngu við um öskju, á ekki við um merkimiða á glasi.)

SN (Á eingöngu við um öskju, á ekki við um merkimiða á glasi.)

NN (Á eingöngu við um öskju, á ekki við um merkimiða á glasi.)

ÖRYGGISKORT FYRIR SJÚKLINGA

ÖRYGGISKORT FYRIR SJÚKLINGA

Roteas

filmuhúðaðar töflur

edoxaban

Vinsamlegast hafið þetta kort ávallt meðferðis.

Sýnið ávallt heilbrigðisstarfsmönnum, lyfjafræðingi, skurðlækni og tannlækni kortið fyrir lækni meðferð eða aðgerð.

UPPLÝSINGAR UM SJÚKLING

Nafn sjúklings:

Fæðingardagur:

Ef um bráðatilvik er að ræða, vinsamlegast hafið samband við:

Nafn:

Símanúmer:

UPPLÝSINGAR UM MEÐFERÐ

(Skal fyllt út af lækni)

Roteas hefur verið ávísað einu sinni á sólarhring í skammtinum: mg

Meðferð hefst: / (mm/áá)

Blóðflokkur:

Önnur lyf/sjúkdómar:

UPPLÝSINGAR UM ÞANN SEM ÁVÍSAR LYFINU

Ef þörf er á frekari upplýsingum eða ef um bráðatilvik er að ræða, vinsamlegast hafið samband við:

Nafn læknis:

Símanúmer, stimpill læknis:

Undirskrift læknis:

UPPLÝSINGAR ÆTLAÐAR HEILBRIGÐISSTARFSMÖNNUM

- Roteas er segavarnarlyf til inntöku, hemill á storkuþátt Xa.
- Þegar þörf er á aðgerð skal stöðva meðferð með Roteas að minnsta kosti 24 klst. fyrir aðgerð og gæta skal viðeigandi varúðar.

- Roteas getur aukið hættuna á blæðingum. Ef um klínískt mikilvæga blæðingu er að ræða skal stöðva meðferð samstundis.
- Storkupróf svo sem INR (international normalised ratio), prótrombíními (PT), og virkjaður hlutatromboplastími (aPTT) eru ekki gagnleg til mælingar á virkni Roteas. Hins vegar getur kvörðuð magngreining á virkni gegn storkuþætti Xa verið gagnleg við klíníska ákvarðanatöku.

Vísað er til nánari upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC).

Berlin-Chemie [KENNIMERKI]

UPPLÝSINGAR UM MEÐFERÐINA

Þér hefur verið ávísað Roteas, segavarnarlyfi, sem þynnir blóðið og hjálpar til við að koma í veg fyrir myndun blóðtappa. Mikilvægt er að þú takir lyfið nákvæmlega eins og læknirinn hefur sagt til um.

- Ef þú gleymir skammti áttu að taka hann strax og halda síðan áfram daginn eftir eins og venjulega – ekki taka tvöfaldan ávísaðan skammt á sama degi.
- Ekki byrja að taka önnur lyf (þar með talið lyf sem fást án lyfseðils) án samráðs við lækninn.
- Ekki hætta að taka Roteas án samráðs við lækninn þar sem það getur aukið hættuna á því að þú fái blóðtappa.
- Vinsamlegast lestu fylgiseðilinn sem er að finna í öllum Roteas pakkningum.

HVENÆR LEITA SKAL LÆKNIS

BLÆÐINGARHÆTTA

Taka segavarnarlyfja svo sem Roteas getur aukið hættu á blæðingum. Því er mikilvægt að þekkja möguleg einkenni blæðinga og hafa **samstundis** samband við lækninn ef eitthvað af eftirtöldu kemur fyrir:

- Marblettir eða blæðingar í húð
- Blóð í þvagi
- Hóstað er upp blóði
- Kastað er upp blóði eða einhverju sem líkist kaffikorgi
- Blóðnasir eða skurðir eru lengi að hætta að blæða
- Tjörulitaðar hægðir
- Sundl eða skyndilegur höfuðverkur
- Óútskýrð þreyta
- Óeðlilegar blæðingar frá leggöngum, þ.m.t. meiri blæðingar en venjulega eða blæðingar standa í lengri tíma.

Vinsamlegast talaðu við lækninn ef þú færð einhver óvenjuleg einkenni.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Roteas 15 mg filmuhúðaðar töflur

Roteas 30 mg filmuhúðaðar töflur

Roteas 60 mg filmuhúðaðar töflur

edoxaban

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Roteas og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Roteas
3. Hvernig nota á Roteas
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Roteas
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Roteas og við hverju það er notað

Roteas inniheldur virka efnið edoxaban og tilheyrir flokki lyfja sem nefnast segavarnarlyf. Lyfið stuðlar að því að koma í veg fyrir blóðtappamyndun með því að hindra virkni þáttar Xa, sem er mikilvægur þáttur við blóðstorknun.

Roteas er notað hjá fullorðnum til:

- **að koma í veg fyrir myndun blóðtappa í heila (slags) og öðrum æðum líkamans** hjá þeim sem hafa ákveðna tegund af óreglulegum hjartslætti sem nefnist „gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum“ og hafa að minnsta kosti einn áhættuþátt auk þess, svo sem hjartabilun, sögu um heilablóðfall eða háan blóðþrýsting;
- **meðferðar við blóðtöppum í bláæðum í fótleggjum** (segamyndun í djúplægum bláæðum) **og í æðum í lungum** (lungnasegarek), og til að **hindra endurkomu blóðtappa** í æðum í fótleggjum og/éða lungum.

2. Áður en byrjað er að nota Roteas

Ekki má nota Roteas

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir edoxabani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þú ert með virka blæðingu;
- ef þú ert með sjúkdóm eða við aðstæður sem hafa í för með sér aukna hættu á alvarlegri blæðingu (t.d. magasár, áverka eða blæðingu í heila eða nýleg skurðaðgerð á heila eða augum);
- ef þú tekur önnur lyf til varnar gegn blóðsegamyndun (t.d. warfarín, dabigatran, rivaroxaban, apixaban eða heparín), nema þegar skipt er um lyf gegn blóðsegamyndun eða meðan þú ert með æðalegg í bláæð eða slagæð og færð heparín um hann til að halda honum opnum;
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm sem veldur aukinni blæðingarhættu;
- ef þú ert með háan blóðþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á;
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Roteas er notað;

- ef aukin hætta er á blæðingum, en það á við um eftirfarandi sjúkdóma:
 - nýrnasjúkdóm á lokastigi eða ef þú ert í blóðskilun;
 - alvarlegan lifrarsjúkdóm;
 - blæðingarsjúkdóma;
 - æðakvilla aftan til í augunum (sjónukvilli);
 - nýlega heilablæðingu (innan höfuðkúpu eða í heila);
 - æðakvilla í heila eða mænu;
- ef þú ert með gervihjartaloku.

Roteas í 15 mg skammti er eingöngu ætlað til notkunar þegar skipt er úr 30 mg skammti af Roteas yfir í K-vítámínhemil (t.d. warfarín) (sjá kafla 3. Hvernig nota á Roteas).

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Roteas,

- ef þú veist að þú ert með sjúkdóm sem kallast andfosfólípíð heilkenni (röskun í ónæmiskerfinu sem veldur aukinni hættu á blóðtappa), skaltu segja læknum frá því, hann ákveður hvort gæti þurft að breyta meðferðinni.

Ef þú þarft að fara í skurðaðgerð,

- það er mjög mikilvægt að taka Roteas fyrir og eftir aðgerðina, á nákvæmlega þeim tímum sem lækurinn hefur sagt til um. Ef mögulegt er skal hætta að taka Roteas að minnsta kosti 24 klst. fyrir aðgerð. Lækurinn ákveður hvenær á að hefja meðferð með Roteas að nýju. Í neyðartilvikum mun lækurinn hjálpa til við að ákvarða viðeigandi viðbrögð varðandi Roteas.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Roteas fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun þess fyrir börn og unglunga.

Notkun annarra lyfja samhliða Roteas

Látið lækurinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef þú tekur einhver eftirfarandi lyfja:

- ákveðin lyf við sveppasýkingum (t.d. ketókónazól);
- lyf til meðferðar við óeðlilegum hjartslætti (t.d. drónedarón, kínídín eða verapamíl);
- önnur lyf sem draga úr blóðstorknun (t.d. heparín, klópídógrel eða K-vítamínhemla svo sem warfarín, asenókuumaról, fenprókúmon eða dabigatran, rivaroxaban eða apixaban);
- sýklalyf (t.d. erýtrómýcín);
- lyf til að fyrirbyggja líffærahöfnun eftir líffæraígræðslu (t.d. cíklósporín);
- bólgueyðandi verkjalyf (t.d. naproxen og acetýlsalicýlsýru);
- þunglyndislyf sem nefnast sértækir serótónín endurupptökuhemlar eða serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlar.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig, láttu lækinn vita áður en þú tekur Roteas af því að þessi lyf geta aukið verkun Roteas og líkurnar á óæskilegum blæðingum. Læknirinn mun ákveða hvort þú færð Roteas og hvort haft verði eftirlit með þér.

Ef þú tekur einhver eftirfarandi lyfja:

- ákveðin lyf við flogaveiki (t.d. fenýtóín, karbamazepín eða fenóbarbital);
- jóhannesarjurt, jurtalyf sem notað er við kvíða og vægu þunglyndi;
- rífampisín, sýklalyf.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig, láttu lækinn vita áður en þú tekur Roteas vegna þess að áhrif Roteas geta verið minnkuð. Læknirinn mun ákveða hvort þú færð Roteas og hvort haft verði eftirlit með þér.

Meðganga og brjóstagjöf

Taktu ekki Roteas ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti. Ef mögulegt er að þú gætir orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn á meðan þú ert á meðferð með Roteas. Ef þú verður þunguð á meðan þú ert á meðferð með Roteas skaltu strax láta lækinn vita af því, hann mun ákveða hvaða meðferð þú átt að fá.

Akstur og notkun véla

Roteas hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Roteas

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtar sem á að taka

Ráðlagður skammtur er ein **60 mg** tafla einu sinni á sólarhring.

- **ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi**, getur verið að læknirinn minnki skammtinn í eina **30 mg** töflu einu sinni á sólarhring.
- **ef þú ert 60 kg eða léttari** er ráðlagður skammtur ein **30 mg** tafla einu sinni á sólarhring.
- **ef læknirinn hefur ávísað þér lyfjum sem nefnast P-gp hemlar**: cíklósporíni, drónedaróni, erýtrómýcíní eða ketókónazóli er ráðlagður skammtur ein **30 mg** tafla einu sinni á sólarhring.

Hvernig taka á töfluna

Gleypa skal töfluna, helst með vatni.

Roteas má taka með eða án matar.

Ef þú átt erfitt með að kyngja töflunni í heilu lagi, talaðu þá við lækinn um aðrar leiðir til að taka Roteas. Töfluna má mylja og blanda í vatn eða eplamauk rétt áður en hún er tekin inn. Ef nauðsynlegt er gæti læknirinn gefið þér muldu Roteas töfluna gegnum magaslöngu.

Læknirinn gæti breytt segavarnarmeðferðinni á eftirfarandi hátt:

Breyting frá K-vítamínhemlum (t.d. warfaríni) yfir í Roteas

Hættu að taka K-vítamínhemilinn (t.d. warfarín). Læknirinn mun þurfa að gera mælingar á blóðinu og mun gefa þér leiðbeiningar um hvenær þú átt að byrja að taka Roteas.

Breyting frá segavarnarlyfjum til inntöku sem ekki eru K-vítamínhemlar (dabigatran, rivaroxaban eða apixaban) yfir í Roteas

Hættu að taka fyrra lyfið (t.d. dabigatran, rivaroxaban eða apixaban) og byrjaðu að taka Roteas á þeim tíma sem næsti skammtur var áætlaður.

Breyting frá segavarnarlyfjum til inndælingar (t.d. heparíni) yfir í Roteas

Hættu að nota segavarnarlyfið (t.d. heparín) og byrjaðu að taka Roteas á þeim tíma sem ætlunin var að fá næsta skammt af segavarnarlyfinu.

Breyting frá Roteas yfir í K-vítamínhemla (t.d. warfarín)

Ef þú ert að taka **60 mg af Roteas**:

Læknirinn mun segja þér að minnka skammtinn af Roteas í eina 30 mg töflu einu sinni á sólarhring og taka hana með K-vítamínhemli (t.d. warfaríni). Læknirinn mun þurfa að gera mælingar á blóðinu og mun gefa þér leiðbeiningar um hvenær þú átt að hætta að taka Roteas.

Ef þú ert að taka **30 mg (minnkaðan skammt) af Roteas**:

Læknirinn mun segja þér að minnka skammtinn af Roteas í eina 15 mg töflu einu sinni á sólarhring og taka hana með K-vítamínhemli (t.d. warfaríni). Læknirinn mun þurfa að gera mælingar á blóðinu og mun gefa þér leiðbeiningar um hvenær þú átt að hætta að taka Roteas.

Breyting frá Roteas yfir í segavarnarlyf til inntöku sem ekki eru K-vítamínhemlar (dabigatran, rivaroxaban eða apixaban)

Hættu að taka Roteas og byrjaðu að taka segavarnarlyfið sem ekki er K-vítamínhemill (t.d. dabigatran, rivaroxaban eða apixaban) á þeim tíma sem ætlunin var að taka næsta skammt af Roteas.

Breyting frá Roteas yfir í segavarnarlyf til inndælingar (t.d. heparín)

Hættu að taka Roteas og byrjaðu að nota segavarnarlyfið til inndælingar (t.d. heparín) á þeim tíma sem ætlunin var að taka næsta skammt af Roteas.

Sjúklingar sem gangast undir rafvendingu:

Ef þú ert með óeðlilegan hjartslátt sem þarf að koma aftur í eðlilegt horf með aðferð sem kallast rafvending, skaltu taka Roteas þegar læknirinn segir þér að gera það til að koma í veg fyrir blóðtappa í heilanum og öðrum æðum í líkamanum.

Ef tekinn er stærri skammtur af Roteas en mælt er fyrir um

Láttu lækninn strax vita ef þú hefur tekið of margar töflur af Roteas.

Ef þú tekur meira af Roteas en ráðlagt er gæti verið aukin hættu á blæðingu.

Ef gleymist að taka Roteas

Taktu töfluna strax og haltu síðan áfram daginn eftir með eina töflu á sólarhring eins og venjulega. Ekki á að taka tvöfaldan skammt á sama degi til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Roteas

Ekki hætta að taka Roteas án þess að tala við lækninn fyrst, vegna þess að Roteas er meðferð við og kemur í veg fyrir alvarlegt sjúkdómsástand.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eins og við á um svipuð lyf (lyf sem draga úr blóðstorknun) getur Roteas valdið blæðingum sem geta mögulega verið lífshættulegar. Í sumum tilvikum eru blæðingarnar ekki augljósar.

Ef þú færð einhverja blæðingu sem ekki stöðvast af sjálfu sér eða ef þú færð einkenni um óhóflega blæðingu (óvenjulegt máttleysi, þreytu, fölva, sundl, höfuðverk eða óútskýrðan þrota) hafðu þá samband við lækinn strax.

Læknirinn gæti ákveðið að hafa nánara eftirlit með þér eða skipta um lyf.

Heildarlisti yfir hugsanlegar aukaverkanir:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- magaverkur;
- óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa;
- blæðing frá húð eða undir húð;
- blóðleysi (fá rauð blóðkorn);
- blóðnasir;
- blæðing frá leggöngum;
- útbrot;
- þarmablæðing;
- blæðing frá munni og/eða koki;
- blóð í þvagi;
- blæðing eftir áverka (stungu);
- magablæðing;
- sundl;
- ógleði;
- höfuðverkur;
- kláði.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- blæðingar í augum;
- blæðing frá skurðsári eftir aðgerð;
- blóð í hráka þegar hóstað er;
- blæðing í heila;
- aðrar tegundir blæðinga;
- fækkun blóðflagna í blóðinu (sem getur haft áhrif á blóðstorknun);
- ofnæmisviðbrögð;
- ofsakláði.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- blæðing í vöðva;
- blæðing í liði;
- blæðing í kviðarholi;
- blæðing í hjarta;
- blæðing innan höfuðkúpu;
- blæðing eftir skurðaðgerð;
- ofnæmislost;
- þroti í einhverjum hluta líkamans vegna ofnæmisviðbragða.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Roteas

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á hverri þynnupakkningu eða glasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Roteas inniheldur

- Virka innihaldsefnið er edoxaban (sem tósílat).

Roteas 15 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 15 mg af edoxabani (sem tósílat).

Roteas 30 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 30 mg af edoxabani (sem tósílat).

Roteas 60 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 60 mg af edoxabani (sem tósílat).

- Önnur innihaldsefni eru:

Roteas 15 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni: mannítól (E421), forhleypt sterkja, krosópívíðón (E1202), hýdroxýprópýlsellulósi (E463) og magnesíumsterat (E470b).

Filmuhúð: hýprómellósi (E464), makrógól (8000), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), karnaubavax, rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172).

Roteas 30 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni: mannítól (E421), forhleypt sterkja, krosópívíðón (E1202), hýdroxýprópýlsellulósi (E463) og magnesíumsterat (E470b).

Filmuhúð: hýprómellósi (E464), makrógól (8000), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), karnaubavax, rautt járnnoxíð (E172).

Roteas 60 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni: mannítól (E421), forhleypt sterkja, krosópívíðón (E1202), hýdroxýprópýlsellulósi (E463) og magnesíumsterat (E470b).

Filmuhúð: hýprómellósi (E464), makrógól (8000), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), karnaubavax, gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Roteas og pakkningastærðir

Roteas 15 mg filmuhúðaðar töflur eru appelsínugular, kringlóttar (6,7 mm í þvermál) með „DSC L15“ greypt í aðra hliðina.

Þær eru í þynnupakkningum í öskjum með 10 filmuhúðuðum töflum eða þynnupakkningum fyrir staka skammta í öskjum með 10 x 1 filmuhúðaðri töflu.

Roteas 30 mg filmuhúðaðar töflur eru bleikar, kringlóttar (8,5 mm í þvermál) með „DSC L30“ greypt í aðra hliðina.

Þær eru í þynnupakkningum í öskjum með 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eða 100 filmuhúðuðum töflum eða þynnupakkningum fyrir staka skammta í öskjum með 10 x 1, 50 x 1 eða 100 x 1 filmuhúðaðri töflu, eða í glösum með 90 filmuhúðuðum töflum.

Roteas 60 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, kringlóttar (10,5 mm í þvermál) með „DSC L60“ greypt í aðra hliðina.

Þær eru í þynnupakkningum í öskjum með 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eða 100 filmuhúðuðum töflum eða þynnupakkningum fyrir staka skammta í öskjum með 10 x 1, 50 x 1 eða 100 x 1 filmuhúðaðri töflu, eða í glösum með 90 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Þýskaland

Framleiðandi

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.