

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Roteas 15 mg plėvele dengtos tabletės  
Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės  
Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Roteas 15 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje 15 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg edoksabano (tozilato pavidalu).

Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje 30 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg edoksabano (tozilato pavidalu).

Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje 60 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg edoksabano (tozilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė.

Roteas 15 mg plėvele dengtos tabletės

Oranžinės, apvalios plėvele dengtos tabletės (6,7 mm skersmens), ant kurių įspausta „DSC L15“.

Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvos, apvalios plėvele dengtos tabletės (8,5 mm skersmens), ant kurių įspausta „DSC L30“.

Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos, apvalios plėvele dengtos tabletės (10,5 mm skersmens), ant kurių įspausta „DSC L60“.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Roteas skirtas insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV) ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių, pavyzdžiui: stazinis širdies nepakankamumas, hipertenzija,  $\geq 75$  metų amžius, cukrinis diabetas, anksčiau patirtas insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP).

Roteas skirtas giliųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymui ir pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai suaugusiems pacientams (apie hemodinamiškai nestabilius pacientus, kuriems yra PE, žr. 4.4 skyriuje).

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

### Dozavimas

#### *Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika*

Rekomenduojama dozė yra 60 mg edoksabano kartą per parą.

Pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV), gydymas edoksabanu turi būti tęsiamas ilgą laiką.

#### *GVT gydymas, PE gydymas bei pasikartojančios GVT ir PE (VTE) profilaktika*

Rekomenduojama dozė yra 60 mg edoksabano kartą per parą po pradinio parenterinio antikoagulianto vartojimo mažiausiai 5 dienas (žr. 5.1 skyrių). Edoksabano ir pradinio parenterinio antikoagulianto negalima vartoti vienu metu.

GVT ir PE (venų tromboembolijos (VTE)) gydymo bei pasikartojančios VTE profilaktikos trukmė turi būti parenkama individualiai, atidžiai įvertinus gydymo naudos ir kraujavimo rizikos santykį (žr. 4.4 skyrių). Trumpą gydymo trukmę (mažiausiai 3 mėn.) reikia rinktis dėl laikinų rizikos veiksnių (pvz., neseniai atliktos chirurginės operacijos, traumos, imobilizacijos), o ilgesnę gydymo trukmę – dėl pastovių rizikos veiksnių arba idiopatinės GVT ar PE.

Gydant VNPV ir VTE pacientams, kuriems yra vienas ar keli iš toliau nurodytų klinikinių veiksnių, rekomenduojama dozė yra 30 mg edoksabano kartą per parą:

- vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (KrKl) 15-50 ml/min.);
- mažas kūno svoris,  $\leq 60$  kg;
- kartu vartojami šie P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriai: ciklosporinas, dronedaronas, eritromicinas ar ketokonazolas.

### **1 lentelė. Dozavimo gydant VNPV ir VTE (GVT ir PE) santrauka**

Glaustos dozavimo gairės		
Rekomenduojama dozė		60 mg edoksabano kartą per parą
Rekomenduojamos dozės pacientams, kuriems yra vienas ar keli iš šių klinikinių veiksnių:		
Inkstų funkcijos sutrikimas	<i>Vidutinio sunkumo ar sunkus (KrKl 15-50 ml/min.)</i>	30 mg edoksabano kartą per parą
Mažas kūno svoris	$\leq 60$ kg	
P-gp inhibitoriai	<i>Ciklosporinas, dronedaronas, eritromicinas, ketokonazolas</i>	

#### *Praleista dozė*

Praleidus edoksabano dozę, ją reikia pavartoti nedelsiant, kitą dieną reikia toliau vartoti kitą dozę kartą per parą, kaip rekomenduojama. Pacientui negalima tą pačią dieną vartoti dvigubos skirtos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

*Gydymo keitimas gydymu edoksabanu ir atvirkščiai*

Pacientams, kuriems yra VNPV ir VTE, svarbus tęstinis gydymas antikoaguliantais. Gali būti situacijų, dėl kurių gali reikėti keisti gydymą antikoaguliantais (2 lentelė).

**2 lentelė. VNPV ir VTE (GVT ir PE) gydymo antikoaguliantais keitimas**

<b>Gydymo keitimas gydymu edoksabanu</b>		
<b>Keičiamas iš</b>	<b>Keičiamas į</b>	<b>Rekomendacija</b>
Vitamino K antagonistas (VKA)	Edoksabanas	Nutraukti VKA vartojimą ir pradėti vartoti edoksabaną, kai tarptautinis normalizuotas santykis (TNS) yra $\leq 2,5$ .
Geriamieji antikoaguliantai, išskyrus VKA <ul style="list-style-type: none"><li>• dabigatranas,</li><li>• rivaroksabanas,</li><li>• apiksabanas.</li></ul>	Edoksabanas	Nutraukti dabigatrano, rivaroksabano ar apiksabano vartojimą ir pradėti vartoti edoksabaną kitos geriamojo antikoagulianto dozės vartojimo metu (žr. 5.1 skyrių).

<b>Gydymo keitimas gydymu edoksabanu</b>		
<b>Keičiamas iš</b>	<b>Keičiamas į</b>	<b>Rekomendacija</b>
Parenteriniai antikoagulantai	Edoksabanas	Šių vaistinių preparatų negalima vartoti vienu metu. Po oda vartojamas antikoaguliantas (t. y., mažos molekulinės masės heparinas (MMMH), fondaparinuksas): Nutraukti po oda leidžiamo antikoagulianto vartojimą ir pradėti vartoti edoksabaną kitos pagal grafiką po oda leidžiamos antikoagulianto dozės vartojimo metu.
		Nefrakcionuoto heparino (NFH) leidimas į veną: nutraukti infuziją ir pradėti vartoti edoksabaną po 4 valandų.

Gydymo edoksabanu keitimas gydymu kitu vaistiniu preparatu		
Edoksabanas	VKA	<p>Gydymo edoksabanu keitimo gydymu VKA metu gydymas antikoaguliantais gali būti nepakankamas. Gydymo keitimo kitu antikoaguliantu metu reikia užtikrinti nuolatinį pakankamą gydymą antikoaguliantais.</p> <p><i>Geriamieji preparatai:</i> pacientams, kurie dabar vartoja 60 mg dozę, vartoti 30 mg edoksabano kartą per parą dozę kartu su atitinkama VKA doze.</p> <p>Pacientams, kurie dabar vartoja 30 mg dozę (esant vienam ar keliems iš šių klinikinių veiksnių: vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 15-50 ml/min.), mažas kūno svoris arba kartu vartojami tam tikri P-gp inhibitoriai), vartoti 15 mg edoksabano kartą per parą dozę kartu su atitinkama VKA doze.</p> <p>Pacientams negalima vartoti VKA įsotinio dozės, siekiant greitai pasiekti stabilų TNS intervalą nuo 2 iki 3. Rekomenduojama atsižvelgti į VKA palaikomąją dozę ir ar pacientas anksčiau vartojo VKA, arba taikyti tinkamą TNS pagrįstą gydymo VKA algoritmą, laikantis vietinės praktikos.</p> <p>Pasiekus <math>\geq 2,0</math> TNS, reikia nutraukti edoksabano vartojimą. Dauguma pacientų (85 %) turi gebėti pasiekti <math>\geq 2,0</math> TNS per 14 edoksabano ir VKA vartojimo kartu dienų. Rekomenduojama po 14 dienų nutraukti edoksabano vartojimą ir toliau titruoti VKA, kad būtų pasiektas TNS intervalas nuo 2 iki 3.</p> <p>Rekomenduojama pirmąsias 14 vartojimo kartu dienų matuoti TNS mažiausiai 3 kartus prieš pat kasdienę edoksabano dozę, kad būtų sumažintas edoksabano poveikis TNS rodikliams. Vartojant edoksabaną ir VKA kartu, po edoksabano dozės TNS gali padidėti iki 46 %.</p> <p><i>Parenteriniai vaistiniai preparatai.</i> Nutraukti edoksabano vartojimą ir vartoti parenterinį antikoaguliantą bei VKA kitos pagal grafiką edoksabano dozės vartojimo metu. Pasiekus stabilų <math>\geq 2,0</math> TNS, reikia nutraukti parenterinio antikoagulianto vartojimą ir toliau vartoti VKA.</p>
Edoksabanas	Geriamieji antikoaguliantai, išskyrus VKA	Nutraukti edoksabano vartojimą ir pradėti vartoti ne VKA antikoaguliantą kitos pagal grafiką edoksabano dozės vartojimo metu.
Edoksabanas	Parenteriniai antikoaguliantai	Šių vaistinių preparatų negalima vartoti vienu metu. Nutraukti edoksabano vartojimą ir pradėti vartoti parenterinį antikoaguliantą kitos pagal grafiką edoksabano dozės vartojimo metu.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvi pacientai*

Dozės mažinti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Prieš pradėdant gydymą edoksabanu reikia įvertinti visų pacientų inkstų funkciją, apskaičiuojant KrKl, kad būtų išskirti pacientai, sergantys galutinės stadijos inkstų liga (t. y., KrKl < 15 ml/min.), kad būtų vartojama tinkama edoksabano dozė pacientams, kurių KrKl yra 15-50 ml/min. (30 mg kartą per parą), pacientams, kurių KrKl yra > 50 ml/min. (60 mg kartą per parą) ir kai sprendžiama dėl edoksabano vartojimo pacientams, kurių KrKl yra padidėjęs (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkciją taip pat reikia įvertinti, gydymo metu įtarus inkstų funkcijos pokytį (pvz., hipovolemiją, dehidrataciją ir vartojant kartu su tam tikrais vaistiniais preparatais).

Klinikinių edoksabano tyrimų metu inkstų funkcijai (KrKl ml/min.) vertinti buvo naudojamas Cockcroft-Gault metodas. Formulė pateikiama toliau:

- taikoma kreatininui  $\mu\text{mol/l}$ :

$$\frac{1,23 \times (140 \text{ amžius [metai]}) \times \text{svoris [kg]} (\times 0,85, \text{ jei moteris})}{\text{kreatinino kiekis serume } [\mu\text{mol/l}]}$$

- taikoma kreatininui mg/dl:

$$\frac{(140 \text{ amžius [metai]}) \times \text{svoris [kg]} (\times 0,85, \text{ jei moteris})}{72 \times \text{kreatinino kiekis serume [mg/dl]}}$$

Šis metodas rekomenduojamas vertinant pacientų KrKl prieš gydymą edoksabanu ir jo metu.

Pacientai, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl > 50-80 ml/min.), rekomenduojama dozė yra 60 mg edoksabano kartą per parą.

Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 15-50 ml/min.), rekomenduojama dozė yra 30 mg edoksabano kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (KrKl < 15 ml/min.) arba kuriems taikoma dializė, edoksabano vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Edoksabano negalima vartoti pacientams, sergantiems kepenų liga, susijusia su koagulopatija ir klinikiniu požiūriu reikšmingo kraujavimo rizika (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, edoksabano vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama dozė yra 60 mg edoksabano kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, edoksabaną reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems nustatytas padidėjęs kepenų fermentų (alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas > 2 x viršutinė normos riba (VNR)) arba  $\geq 1,5 \times \text{VNR}$  bendras bilirubino kiekis, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Todėl šiai populiacijai edoksabaną reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Prieš pradėdant vartoti edoksabaną, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

### *Kūno svoris*

Pacientams, kurie sveria  $\leq 60$  kg, rekomenduojama dozė yra 30 mg edoksabano kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

### *Lytis*

Dozės mažinti nereikia (žr.5.2 skyrių).

### *Roteas vartojimas kartu su P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais*

Pacientams, kurie kartu vartoja Roteas ir šiuos P-gp inhibitorius: ciklosporiną, dronedaroną, eritromiciną ar ketokonazolą, rekomenduojama dozė yra 30 mg Roteas kartą per parą (žr. 4.5 skyrių). Kartu vartojant amjodaroną, chinidiną ar verapamilį, dozės mažinti nereikia (žr. 4.5 skyrių). Roteas vartojimas kartu su kitais P-glikoproteino inhibitoriais, įskaitant ŽIV proteazės inhibitorius, neištirtas.

### *Pacientai, kuriems atliekama kardioversija*

Gydymą Roteas galima pradėti arba tęsti pacientams, kuriems gali reikėti taikyti kardioversiją. Taikant transezofagine echokardiograma (TEE) kontroliuojamą kardioversiją pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydomi antikoaguliantais, gydymą Roteas reikia pradėti likus ne mažiau kaip **2 valandoms** iki kardioversijos, kad būtų užtikrinta pakankama antikoaguliacija (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Kardioversiją reikia atlikti ne vėliau kaip praėjus 12 valandų po Roteas dozės vartojimo procedūros dieną.

**Visiems pacientams, kuriems atliekama kardioversija:** prieš kardioversiją reikia įsitikinti, kad pacientas vartojo Roteas, kaip nurodė gydytojas. Sprendimus pradėti arba tęsti gydymą reikia priimti, vadovaujantis parengtomis rekomendacijomis dėl pacientų, kuriems atliekama kardioversija, gydymo antikoaguliantais.

### *Vaikų populiacija*

Edoksabano saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Edoksabaną galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr.5.2 skyrių).

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, Roteas tabletes galima susmulkinti, sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyrė ir nedelsiant išgerti (žr. 5.2 skyrių).

Taip pat Roteas tabletes galima susmulkinti ir ištirpinti nedideliame vandens kiekyje ir nedelsiant supilti per skrandžio zondą, kurį po to reikia praplauti vandeniu (žr. 5.2 skyrių). Susmulkintos Roteas tabletės vandenyje ir obuolių tyrėje išlieka stabilios iki 4 valandų.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kliniškai reikšmingas aktyvus kraujavimas.

Kepenų liga, susijusi su koagulopatija ir klinikiniu požimiui reikšmingo kraujavimo rizika.

Sužalojimas arba būklė, jeigu tai vertinama, kaip ženkli didžiojo kraujavimo rizika. Šioms būklėms gali būti priskiriamos esamos arba neseniai buvusios virškinimo trakto opos, esami piktybiniai navikai, sukeltantys didelę kraujavimo riziką, neseniai buvusi galvos smegenų arba stuburo trauma, neseniai buvusi galvos smegenų, stuburo arba akies chirurginė operacija, neseniai buvęs intrakranijinis kraujavimas, žinoma arba įtariama stemplės venų varikozė, įgimtos arterioveninės anomalijos, kraujagyslių aneurizmos arba didžiosios stuburo ar galvos smegenų kraujagyslių anomalijos.

Nekontroliuojama sunki hipertenzija.



Tuo pačiu metu taikomas gydymas bet kuriais kitais antikoaguliantais, pvz., NFH, MMMH (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, dabigatrano eteksilatu, rivaroksabanu, apiksabanu ir kt.), išskyrus ypatingus gydymo geriamaisiais antikoaguliantais keitimo atvejus (žr. 4.2 skyrių) arba kai NFH vartojamas tokiomis dozėmis, kurios būtinos, kad išliktų pralaidus centrinės venos arba arterijos kateteris (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

15 mg edoksabano dozė nėra skirta monoterapijai, nes gali sumažėti veiksmingumas. Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti tik keičiant gydymą 30 mg (pacientams, kuriems yra vienas ar keli klinikiniai padidėjusios ekspozicijos veiksniai; žr. 1 lentelę) gydymu VKA, kartu su atitinkama VKA doze (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje).

##### Hemoragijos rizika

Edoksabanas didina kraujavimo riziką ir gali sukelti sunkų, potencialiai mirtiną kraujavimą. Kaip ir gydant kitais antikoaguliantais, pacientams, kuriems yra padidėjusios kraujavimo rizikos būklės, edoksabaną rekomenduojama vartoti atsargiai. Jei pasireiškia sunkus kraujavimas, edoksabano vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.8 ir 4.9 skyrius).

Klinikinių tyrimų metu gleivinių kraujavimai (pvz., iš nosies, virškinimo trakto, lyties organų ir šlapimo takų) ir anemija dažniau buvo pastebėti taikant ilgalaikį gydymą edoksabanu nei gydant VKA. Taigi, papildant reikiamą klinikinį stebėjimą, slaptam kraujavimui nustatyti gali būti naudinga atlikti hemoglobino ir (arba) hematokrito laboratorinius tyrimus, kurie laikomi tam tinkamais.

Keliems pacientų pogrupiams, kaip nurodyta žemiau, yra padidėjusi kraujavimo rizika. Pradėjus gydymą, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų požymių bei simptomų ir anemijos (žr. 4.8 skyrių). Esant bet kokiam nepaaiškinamam hemoglobino sumažėjimui ar kraujospūdžio kritimui, reikia ieškoti kraujavimo vietos.

Edoksabano antikoaguliacinio poveikio standartiniais laboratoriniais tyrimais patikimai stebėti negalima.

Specifinio antikoaguliacinį poveikį neutralizuojančio preparato, skirto edoksabanui, nėra (žr. 4.9 skyrių).

Hemodializė prie edoksabano klirenso reikšmingai neprisideda (žr. 5.2 skyrių).

##### Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dėl potencialiai didesnės kraujavimo rizikos edoksabaną vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR) reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

##### Inkstų funkcijos sutrikimas

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas lengvas ( $KrKl > 50-80$  ml/min.), vidutinio sunkumo ( $KrKl 30-50$  ml/min.) ir sunkus ( $KrKl < 30$  ml/min., bet netaikoma dializė) inkstų funkcijos sutrikimas, plotas po kreive (AUC) plazmoje padidėjo atitinkamai 32 %, 74 % ir 72 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla buvo normali (apie dozės mažinimą žr. 4.2 skyriuje).

Pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga arba kuriems taikoma dializė, Roteas vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Inkstų funkcija pacientams, kuriems yra VNPV

Vartojant edoksabaną, nustatyta veiksmingumo mažėjimo didėjant KrKl tendencija, palyginti su gerai kontroliuojamu varfarinu (žr. 5.1 skyriuje apie ENGAGE AF-TIMI 48 ir papildomus E314 bei ETNA-AF duomenis).

Pacientams, kuriems yra VNPV ir didelis KrKl, reikia skirti tik atidžiai įvertinus individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.

Inkstų funkcijos vertinimas: visiems pacientams gydymo pradžioje ir po to, kai yra klinikinių indikacijų, reikia stebėti KrKl (žr. 4.2 skyrių).

### Kepenų funkcijos sutrikimas

Edoksabano nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, edoksabaną reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (ALT/AST > 2 x VNR) arba  $\geq 1,5$  x VNR bendras bilirubino kiekis, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Todėl šiai populiacijai edoksabaną reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Prieš pradėdant vartoti edoksabaną, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

Ilgiau kaip 1 metus edoksabanu gydomiems pacientams reikia periodiškai stebėti kepenų funkciją.

### Vartojimo nutraukimas dėl chirurginės operacijos ar kitos intervencijos

Jei reikia nutraukti antikoagulantų vartojimą, kad būtų sumažinta kraujavimo atliekant chirurgines ar kitas procedūras rizika, edoksabano vartojimą reikia nutraukti kiek galima greičiau, pageidautina likus mažiausiai 24 valandoms iki procedūros.

Sprendžiant, ar reikia atidėti procedūrą, kol bus praėję 24 valandos po paskutinės edoksabano dozės, reikia įvertinti padidėjusios kraujavimo rizikos ir intervencijos skubumo santykį. Po chirurginės ar kitos procedūros edoksabano vartojimą reikia atnaujinti, kai tik bus pasiekta pakankama hemostazė, atsižvelgiant į tai, kad edoksabano terapinis antikoaguliacinis poveikis pasireiškia po 1-2 valandų. Jei chirurginės intervencijos metu ar po jos negalima vartoti geriamųjų vaistinių preparatų, apsvarstykite galimybę skirti parenterinį antikoagulantą ir po to jį pakeisti gydymu geriamuoju edoksabanu kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

### Sąveika su kitais hemostazę veikiančiais vaistiniais preparatais

Vartojant kartu hemostazę veikiančius vaistus, gali padidėti kraujavimo rizika. Tarp jų yra ASR, P2Y<sub>12</sub> trombocitų inhibitoriai, kiti antitromboziniai preparatai, fibrinolitikiniai preparatai, selektyvieji serotonininio reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba serotonininio-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) ir ilgą laiką vartojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) (žr. 4.5 skyrių).

### Protezuoti širdies vožtuvai ir vidutinio sunkumo arba sunki mitralinė stenozę

Edoksabano vartojimas pacientams su mechaniniais širdies vožtuvais, pacientams per pirmuosius 3 mėnesius po biologinio protezuoto širdies vožtuvo implantavimo, kuriems pasireiškia arba nepasireiškia prieširdžių virpėjimas, arba pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunki mitralinė stenozę, neištirtas. Todėl edoksabano vartoti šiems pacientams nerekomenduojama.

### Hemodinamiškai nestabilūs pacientai, kuriems yra PE, arba pacientai, kuriems reikalinga trombolizė arba plaučių embolektomija

Edoksabano nerekomenduojama vartoti vietoj NFH pacientams, kuriems yra plaučių embolija, kurie yra hemodinamiškai nestabilūs arba kuriems gali būti atliekama trombolizė arba plaučių

embolktomija, nes edoksabano saugumas ir veiksmingumas esant šioms klinikinėms būklėms neištirti.

#### Pacientai, kurie serga aktyviu vėžiu

Edoksabano veiksmingumas ir saugumas aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, jį skiriant GVT gydyti ir (arba) profilaktikai, neištirti.

#### Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoagulantai (TPGA), įskaitant edoksabaną, nerekomenduojami antifosfolipidiniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems praeityje buvo nustatyta trombozė. Taikant gydymą TPGA, visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyti visų trijų pogrūpių antifosfolipidiniai antikūnai (vilkligės antikoagulantai, antikardiolipino antikūnai ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnai), tromboziniai reiškiniai gali pasikartoti dažniau, nei taikant vitamino K antagonistų terapiją.

#### Laboratoriniai krešėjimo rodikliai

Nors įprastinėmis sąlygomis edoksabano koncentracijos stebėti nereikia, kad ypatingais atvejais būtų lengviau priimti klinikinį sprendimą, pvz., perdozavus arba skubios chirurginės operacijos atveju, antikoaguliacinį poveikį galima įvertinti atlikus kalibruotą kiekybinį Xa antifaktoriaus (anti-FXa) tyrimą (taip pat žr. 5.2 skyrių).

Edoksabanas padidina standartinių krešėjimo tyrimų rodiklius, pvz., protrombino laiką (PL), TNS ir aktyvintą dalinį tromboplastino laiką (aDTL) dėl Xa faktoriaus (FXa) slopinimo. Tačiau vartojant numatomą terapinę vaistinio preparato dozę, šių krešėjimo tyrimų rezultatų pokyčiai yra nedideli ir labai skiriasi įvairiems pacientams ir jie nėra naudingi stebint antikoaguliacinį edoksabano poveikį.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Edoksabanas daugiausiai absorbuojamas viršutinėje virškinimo trakto (VT) dalyje. Todėl vaistai ar ligų būklės, kurios didina skrandžio išsituštinimą ir žarnyno peristaltiką, gali mažinti edoksabano tirpimą ir absorbciją.

#### P-gp inhibitoriai

Edoksabanas yra P-gp eflukso nešiklio substratas. Farmakokinetikos (FK) tyrimų metu vartojant edoksabaną kartu su P-gp inhibitoriais ciklosporinu, dronedaronu, eritromicinu, ketokonazolu, chinidinu ar verapamiliumi, padidėjo edoksabano koncentracija plazmoje. Vartojant edoksabaną kartu su ciklosporinu, dronedaronu, eritromicinu ar ketokonazolu, reikia sumažinti dozę iki 30 mg kartą per parą. Vartojant edoksabaną kartu su chinidinu, verapamiliumi ar amjodaronu, remiantis klinikiniais duomenimis, dozės mažinti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Edoksabano vartojimas kartu su kitais P-gp inhibitoriais, įskaitant žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) proteazės inhibitorius, neištirtas.

30 mg edoksabano kartą per parą reikia vartoti, kol kartu vartojami šie P-gp inhibitoriai:

- *Ciklosporinas*: vartojant vienkartinę 500 mg ciklosporino dozę kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze, edoksabano AUC ir didžiausia koncentracija serume ( $C_{max}$ ) padidėjo atitinkamai 73 % ir 74 %.
- *Dronedaronas*: vartojant 400 mg dronedarono du kartus per parą 7 dienas kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 5 dieną, edoksabano AUC ir  $C_{max}$  padidėjo atitinkamai 85 % ir 46 %.
- *Eritromicinas*: vartojant 500 mg eritromicino keturis kartus per parą 8 dienas kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 7 dieną, edoksabano AUC ir  $C_{max}$  padidėjo atitinkamai 85 % ir 68 %.

- *Ketokonazolas*: vartojant 400 mg ketokonazolo kartą per parą 7 dienas kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 4 dieną, edoksabano AUC ir  $C_{max}$  padidėjo atitinkamai 87 % ir 89 %.

60 mg edoksabano kartą per parą rekomenduojama vartoti, kol kartu vartojami šie P-gp inhibitoriai:

- *Chinidinas*: vartojant 300 mg chinidino kartą per parą 1 ir 4 dienomis ir tris kartus per parą 2 ir 3 dienomis, kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 3 dieną, edoksabano AUC per 24 valandas padidėjo 77 %,  $C_{max}$  padidėjo 85 %.
- *Verapamilis*: vartojant 240 mg verapamilio kartą per parą 11 dienų kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 10 dieną, edoksabano AUC ir  $C_{max}$  padidėjo maždaug 53 %.
- *Amjodaronas*: vartojant 400 mg amjodarono kartą per parą kartu su 60 mg edoksabano kartą per parą, AUC padidėjo 40 %,  $C_{max}$  padidėjo 66 %.. Šis poveikis nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu. Atliekant ENGAGE AF-TIMI 48 VNPV tyrimą, veiksmingumo ir saugumo rezultatai buvo panašūs tiriamiesiems, kurie kartu vartojo amjodarono ir kurie jo kartu nevartojo.

### P-gp induktoriai

Edoksabaną vartojant kartu su P-gp induktoriais rifampicinu, nustatytas vidutinio edoksabano AUC sumažėjimas, sutrumpėjęs pusinės eliminacijos laikas ir kartu – galimas farmakodinaminių poveikių sumažėjimas. Edoksabaną vartojant kartu su kitais P-gp induktoriais (pvz., fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu arba jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais), gali sumažėti edoksabano koncentracija plazmoje. Edoksabaną vartoti kartu su P-gp induktoriais reikia atsargiai.

### P-gp substratai

*Digoksinas*: vartojant 60 mg edoksabano kartą per parą 1-14 dienomis kartu su keliomis 0,25 mg digoksino paros dozėmis du kartus per parą (8 ir 9 dienomis) bei 0,25 mg kartą per parą (10-14 dienomis), edoksabano  $C_{max}$  padidėjo 17 %, reikšmingo poveikio AUC arba inkstų klirensui esant pastoviai koncentracijai nenustatyta. Kai buvo tiriamas ir edoksabano poveikis digoksino farmakokinetikai, digoksino  $C_{max}$  padidėjo maždaug 28 %, AUC – 7 %. Šis poveikis nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu. Vartojant edoksabaną kartu su digoksinu, dozės koreguoti nereikia.

### Antikoagulantai, antitrombocitiniai preparatai, NVNU ir SSRI (SNRI)

*Antikoagulantai*: vartoti edoksabano kartu su kitais antikoaguliantais negalima dėl padidėjusios kraujavimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).

*ASR*: kartu vartojant ASR (100 mg ar 325 mg) ir edoksabaną, pailgėjo kraujavimo laikas, palyginti su šių vaistų vartojimu atskirai. Kartu vartojant didelę (325 mg) ASR dozę, edoksabano pastovios koncentracijos  $C_{max}$  ir AUC padidėjo atitinkamai 35 % ir 32 %. Kartu ilgą laiką vartoti didelę (325 mg) ASR dozę ir edoksabaną nerekomenduojama. Kartu vartoti didesnes nei 100 mg ASR dozes galima tik prižiūrint medikams.

Klinikinių tyrimų metu buvo leidžiama kartu vartoti ASR (mažą  $\leq 100$  mg per parą dozę), kitus antitrombocitinius preparatus ir tienopiridinus, dėl to didysis kraujavimas padidėjo maždaug 2 kartus, palyginti su kraujavimu kartu nevartojant kitų preparatų, nors kraujavimo stiprumas edoksabano ir varfarino grupėse buvo panašus (žr. 4.4 skyrių). Kartu vartojant mažą ( $\leq 100$  mg) ASR dozę, didžiausia arba bendra edoksabano ekspozicija po vienkartinės dozės arba esant pastoviai koncentracijai nepakito.

Edoksabaną galima vartoti kartu su maža ( $\leq 100$  mg per parą) ASR doze.

*Trombocitų inhibitoriai*: tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu buvo leidžiama kartu taikyti tienopiridinų (pvz., klopidoirelio) monoterapiją, dėl to padidėjo kliniškai reikšmingas kraujavimas, nors kraujavimo rizika vartojant edoksabaną sumažėjo, palyginti su rizika vartojant varfariną (žr. 4.4 skyrių).

Edoksabano vartojimo kartu su dvigubu gydymu antitrombocitiniais preparatais arba gydymu fibrinolitiniais preparatais patirties yra labai nedaug.

*NVNU*: kartu vartojant naprokseną ir edoksabaną, pailgėjo kraujavimo laikas, palyginti su šių vaistų vartojimu atskirai. Naproksenas poveikio edoksabano  $C_{max}$  ir AUC neturėjo. Klinikinių tyrimų metu kartu vartojant NVNU padidėjo kliniškai reikšmingas kraujavimas. Ilgą laiką vartoti NVNU su edoksabanu nerekomenduojama.

*SSRI (SNRI)* Kaip ir vartojant kitus antikoaguliantus, tuo pat metu vartojant SSRI arba SNRI, dėl nustatyto šių vaistinių preparatų poveikio trombocitams, pacientams gali kilti didesnė kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

#### Edoksabano poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Vartojant edoksabaną, 28 % padidėjo kartu vartojamo digoksino  $C_{max}$ , tačiau AUC nepakito. Edoksabanas poveikio chinidino  $C_{max}$  ir AUC neturėjo.

Vartojant edoksabaną, kartu vartojamo verapamilio  $C_{max}$  ir AUC sumažėjo atitinkamai 14 % ir 16 %.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi vengti pastoti gydymo edoksabanu metu.

#### Nėštumas

Edoksabano saugumas ir veiksmingumas nėštumo metu neištirti. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Dėl galimo toksinio poveikio reprodukcijai, būdingos kraujavimo rizikos ir įrodymų, kad edoksabanas prasiskverbia pro placentą, Roteas negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

#### Žindymas

Edoksabano saugumas ir veiksmingumas žindymo metu neištirti. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad edoksabanas išsiskiria į patelių pieną. Todėl Roteas negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Reikia nuspręsti, ar reikia nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo vaistiniu preparatu.

#### Vaisingumas

Specifinių edoksabano tyrimų, skirtų poveikiui žmonių vaisingumui įvertinti, neatlikta. Atliekant žiurkių patelių ir patinų vaisingumo tyrimą, poveikio nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Roteas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Edoksabano saugumo duomenys paremti dviem III fazės tyrimais (21 105 pacientai, kuriems nustatyta VNPV, ir 8 292 pacientai, kuriems nustatyta VTE (GVT ir PE)) bei patirtimi po vaistinio preparato registracijos.

Dažniausiai nustatytos šios su gydymu edoksabanu susijusios nepageidaujamos reakcijos: kraujavimas iš nosies (7,7 %), hematurija (6,9 %) ir anemija (5,3 %).

Kraujavimas gali pasireikšti bet kurioje vietoje, jis gali būti sunkus ir net mirtinas (žr. 4.4 skyrių).

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant du pagrindinius III fazės tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems nustatyta VTE ir VNPV, apjungiant abi indikacijas ir nepageidaujamas reakcijas į vaistą, nustatytas po vaistinio preparato pateikimo rinkai.

Nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ).

### **3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, esant VNPV ir VTE, sąrašas**

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažnis</b>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Anemija	Dažnas
Trombocitopenija	Nedažnas
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Padidėjęs jautrumas	Nedažnas
Anafilaksinės reakcijos	Retas
Alerginė edema	Retas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Svaigulys	Dažnas
Galvos skausmas	Dažnas
Intrakranijinis kraujavimas (IKK)	Nedažnas
Subarachnoidinis kraujavimas	Retas
<b>Akių sutrikimai</b>	
Junginės / odenos kraujavimas	Nedažnas
Intraokulinis kraujavimas	Nedažnas
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Perikardinis kraujavimas	Retas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Kitas kraujavimas	Nedažnas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Kraujavimas iš nosies	Dažnas
Skrepliavimas krauju	Nedažnas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Pilvo skausmas	Dažnas
Kraujavimas iš apatinės virškinimo trakto dalies	Dažnas
Kraujavimas iš viršutinės virškinimo trakto dalies	Dažnas
Kraujavimas ir burnos / ryklės	Dažnas
Pykinimas	Dažnas
Retroperitoninis kraujavimas	Retas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje	Dažnas

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažnis</b>
Padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas	Dažnas
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Nedažnas
Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Nedažnas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Kraujavimas odos srityje į minkštuosius audinius	Dažnas
Išbėrimas	Dažnas
Niežėjimas	Dažnas
Urtikarija	Nedažnas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Kraujavimas į raumenis (be suspaudimo sindromo)	Retas
Kraujavimas sąnario viduje	Retas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
Makroskopinė hematurija / kraujavimas iš šlaplės	Dažnas
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	
Kraujavimas iš makšties <sup>1</sup>	Dažnas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Kraujavimas dūrio vietoje	Dažnas
<b>Tyrimai</b>	
Nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai	Dažnas
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>	
Kraujavimas operuojamoje vietoje	Nedažnas
Subduralinis kraujavimas	Retas
Kraujavimas procedūros metu	Retas

<sup>1</sup> Pranešimų dažnis pagrįstas moterų populiacija klinikinuose tyrimuose. Kraujavimas iš makšties dažnai nustatytas moterims iki 50 metų, nedažnai – moterims virš 50 metų.

#### Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### *Hemoraginė anemija*

Dėl farmakologinio veikimo mechanizmo edoksabano vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia slapto ar akivaizdaus kraujavimo rizika iš bet kurio audinio ar organo, todėl gali pasireikšti pohemoraginė anemija. Požymiai, simptomai ir sunkumas (įskaitant mirties atvejus) yra skirtingi ir priklauso nuo vietos ir kraujavimo intensyvumo ir (arba) anemijos laipsnio (žr. 4.9 skyrių). Klinikinių tyrimų metu gleivinių kraujavimai (t. y. iš nosies, virškinimo trakto, lyties organų ir šlapimo takų) ir anemija dažniau buvo pastebėti taikant ilgalaikį gydymą edoksabanu, palyginti su gydymu VKA. Taigi, papildant atitinkamą klinikinį stebėjimą, slaptam kraujavimui nustatyti gali būti naudingi ir hemoglobino ir (arba) hematokrito laboratoriniai tyrimai, kurie laikomi tam tinkamais. Gali būti padidėjusi kraujavimo rizika tam tikroms pacientų grupėms, pvz., tiems pacientams, kurie serga nekontroliuojama sunkia arterine hipertenzija ir (arba) kartu gydomi kitais vaistinėmis preparatais, kurie paveikia hemostazę (žr. 4.4 skyrių). Menstruacinis kraujavimas gali būti intensyvesnis ir (arba) trukti ilgiau. Hemoraginės komplikacijos gali pasireikšti silpnumu, blyškumu, svaiguliu, galvos skausmu ar nepaaiškinamu tinimu, dusuliu ir nepaaiškinamu šoku.

Pranešta apie žinomas antrines sunkaus kraujavimo komplikacijas, pvz., suspaudimo sindromą ir inkstų nepakankamumą dėl hipoperfuzijos vartojant edoksabaną. Todėl reikia apsvarstyti kraujavimo galimybę, įvertinant bet kokiais antikoagulantais gydomo paciento būklę.

## Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Edoksabano perdozavimas gali sukelti kraujavimą. Perdozavimo atvejų patirties yra labai nedaug.

Specifinio priešnuodžio prieš farmakodinaminį edoksabano poveikį nėra.

Reikėtų anksti skirti aktyvintosios anglies, taip sumažinant absorbciją po edoksabano perdozavimo. Ši rekomendacija pagrįsta standartiniu vaistinių preparatų perdozavimo gydymu ir turimais duomenimis apie panašius junginius, nes aktyvintosios anglies vartojimas, taip sumažinant absorbciją po edoksabano perdozavimo, edoksabano klinikinės programos metu specifiskai neiširtas.

#### Gydymas esant kraujavimui

Jei pacientui, vartojančiam edoksabano, pasireiškė kraujavimo komplikacija, reikia atidėti kitą edoksabano dozę arba nutraukti gydymą. Edoksabano pusinis eliminacijos laikas yra maždaug nuo 10 iki 14 valandų (žr. 5.2 skyrių). Gydymas turi būti individualus, atsižvelgiant į kraujavimo sunkumą ir vietą. Kai reikia, galima skirti atitinkamą simptominių gydymą, pvz., mechaninę kompresiją (pvz., stipriai kraujuojant iš nosies), chirurginę hemostazę taikant kraujavimo stabdymo procedūras, skysčių papildymą ir hemodinamikos palaikymą, kraujo preparatų (raudonųjų kraujo kūnelių ar šviežiai šaldytos plazmos, atsižvelgiant į tai, ar su kraujavimu yra susijusi anemija, ar koagulopatija) ar trombocitų transfuziją.

Nustatyta, kad esant gyvybei pavojingam kraujavimui, kurio negalima sustabdyti tokiomis priemonėmis, kaip transfuzija ar hemostazė, vartojant 50 tV/kg 4 faktoriaus protrombino komplekso koncentratą (PKK), edoksabano poveikis panaikinamas, praėjus 30 minučių po infuzijos pabaigos.

Taip pat galima spręsti dėl rekombinantinio VIIa faktoriaus (r-FVIIa) skyrimo. Tačiau klinikinė patirtis skiriant šių preparatų edoksabanu gydomiems pacientams yra ribota.

Atsižvelgiant į vietines galimybes, didžiojo kraujavimo atvejais reikia spręsti dėl kraujo krešėjimo specialisto konsultacijos poreikio.

Nemanoma, kad protamino sulfatas ir vitaminas K turėtų poveikį antikoaguliaciniam edoksabano aktyvumui.

Patirties, skiriant antifibrinolitinius preparatus (traneksamino rūgštį, aminokaprono rūgštį) edoksabano vartojantiems asmenims, nėra. Nei mokslinio naudos patvirtinimo, nei patirties, skiriant sisteminius hemostatikus (desmopresiną, aprotininą) edoksabanu gydomiems pacientams, nėra. Daug edoksabano prisijungia prie plazmos baltymų, todėl manoma, kad dializės metu jo nepasišalina.



## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai preparatai, tiesioginiai Xa faktoriaus inhibitoriai; ATC kodas – B01AF03.

#### Veikimo mechanizmas

Edoksabanas yra labai selektyvus tiesioginio, poveikį neutralizuojantis FXa inhibitorius, serino proteazė, esanti galutiniame bendrame krešėjimo kaskados kelyje. Edoksabanas slopina laisvąjį FXa ir protrombinazės aktyvumą. FXa slopinimas krešėjimo kaskadoje mažina trombino gamybą, ilgina krešėjimo laiką ir mažina trombų susidarymo riziką.

#### Farmakodinaminis poveikis

Edoksabano farmakodinaminis poveikis prasideda greitai, per 1-2 valandas, kai edoksabano ekspozicija yra atitinkamai didžiausia ( $C_{max}$ ). Farmakodinaminis poveikis, vertinamas pagal anti-FXa tyrimą, yra prognozuojamas ir koreliuoja su edoksabano doze bei koncentracija. Dėl FXa slopinimo edoksabanas taip pat pailgina krešėjimo laiką atliekant PL ir aDTL tyrimus. Šių krešėjimo tyrimų metu nustatyti pokyčiai tikėtini vartojant terapinę dozę, tačiau šie pokyčiai yra nedideli ir labai skiriasi įvairiems pacientams ir jie nėra naudingi stebint antikoaguliacinį edoksabano poveikį.

#### *Krešėjimo žymenų poveikis keičiant gydymą rivaroksabanu, dabigatranu ar apiksabanu gydymu edoksabanu*

Atliekant klinikinius farmakologinius tyrimus, sveiki tiriamieji vartojo 20 mg rivaroksabano kartą per parą, 150 mg dabigatrano du kartus per parą arba 5 mg apiksabano du kartus per parą, po to 4 dieną vartojant vienkartinę 60 mg edoksabano dozę. Buvo vertinamas poveikis PL ir kitiems krešėjimo žymenims (pvz., FXa antifaktoriui, aDTL). Pakeitus gydymu edoksabanu, 4 dieną PL atitiko rivaroksabano ir apiksabano PL 3 dieną. Vartojant dabigatraną, didesnis aDTL aktyvumas nustatytas po edoksabano vartojimo, prieš tai taikius gydymą dabigatranu, nei po gydymo vien edoksabanu. Manoma, kad ši aktyvumą sąlygoja po gydymo besitęsiantis gydymo dabigatranu poveikis, tačiau dėl to kraujavimo laikas nepailgėjo.

Remiantis šiais duomenimis, keičiant šių antikoagulantų vartojimą gydymu edoksabanu, pirmąją edoksabano dozę galima vartoti kitos pagal grafiką anksčiau vartoto antikoagulianto dozės vartojimo metu (žr. 4.2 skyrių).

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### *Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika*

Edoksabano vartojimo esant prieširdžių virpėjimui klinikinės programos paskirtis – įrodyti dviejų edoksabano dozių grupių veiksmingumą ir saugumą, palyginti su varfarino vartojimu insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai tiriamiesiems, kuriems yra VNPV ir kuriems yra vidutinė arba didelė insulto ir sisteminės embolijos reiškinų (SER) rizika.

Atliekant pagrindinį tyrimą ENGAGE AF-TIMI 48 (kontroliuojamą pagal tyrimo rezultatus, III fazės, daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, dviem placebais kontroliuojamą lygiagrečių grupių tyrimą), 21 105 tiriamieji, kurių vidutinis stazinio širdies nepakankamumo, hipertenzijos, amžiaus  $\geq 75$  metų, cukrinio diabeto, insulto (CHADS<sub>2</sub>) balas buvo 2,8, atsitiktinių imčių būdu buvo priskirti gydymo 30 mg edoksabano kartą per parą grupei, 60 mg edoksabano kartą per parą grupei arba varfarino grupei. Abiejose gydymo edoksabanu grupėse tiriamiesiems jų dozė buvo sumažinama per pusę, jeigu buvo vienas ar keli iš šių klinikinių veiksnių: vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30-50 ml/min.), mažas kūno svoris ( $\leq 60$  kg) arba kartu vartojami tam tikri P-gp inhibitoriai (verapamilis, chinidinas, dronedaronas).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo insulto ir SER derinys. Tarp antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių buvo: mirtingumo dėl insulto, SER ir širdies bei kraujagyslių ligų

(ŠKL) derinys; didysis nepageidaujamas širdies bei kraujagyslių reiškinys (angl. *major adverse cardiovascular event*, MACE), kurį sudaro nemirtino miokardo infarkto (MI), nemirtino insulto, nemirtino SER ir mirties dėl ŠKL arba dėl kraujavimo derinys; mirtingumo dėl insulto, SER ir dėl visų priežasčių derinys.

Tiriamąjį vaistinio preparato ekspozicijos medianą 60 mg ir 30 mg edoksabano vartojusiose grupėse buvo 2,5 metų. Tiriamojo vaisto kontrolinio laikotarpio medianą 60 mg ir 30 mg edoksabano vartojusiose grupėse buvo 2,8 metų. Tiriamojo metų ekspozicijos medianą 60 mg ir 30 mg edoksabano vartojusiose grupėse buvo atitinkamai 15 471 ir 15 840 metų; tiriamojo metų kontrolinio laikotarpio medianą 60 mg ir 30 mg edoksabano vartojusiose grupėse buvo atitinkamai 19 191 ir 19 216.

Varfarino grupėje TTR (laikotarpio terapiniame intervale, nuo 2,0 iki 3,0 TNS) medianą buvo 68,4 %.

Pagrindinės veiksmingumo analizės tikslas buvo parodyti ne mažesnę edoksabano veiksmingumą nei varfarino, vertinant pirmąjį insultą arba SER, kuris pasireiškė gydymo metu arba per 3 dienas po paskutinės dozės, vartotos modifikuotoje ketintoje gydyti (angl. *modified intent-to-treat*, mITT) populiacijoje. 60 mg edoksabano buvo ne mažiau veiksmingas nei varfarinas, vertinant pagrindinę vertinamąją veiksmingumo baigtį insultą arba SER (viršutinė santykinė rizika (SR) 97,5 % PI riba buvo mažesnė už iš anksto nurodytą 1,38 ne mažesnio veiksmingumo ribą) (4 lentelė).

#### 4 lentelė. Insultai ir SER tyrimo ENGAGE AF–TIMI 48 metu (mITT, gydymo metu)

Pagrindinė vertinamoji baigtis	60 mg edoksabano (sumažinta 30 mg dozė) (N = 7 012)	Varfarinas (N = 7 012)
<b>Pirmasis insultas / SER<sup>a</sup></b>		
n	182	232
Reiškinų dažnis (%/m.) <sup>b</sup>	1,18	1,50
SR (97,5 % PI)	0,79 (0,63, 0,99)	
P vertė, vertinant ne mažesnę veiksmingumą <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Pirmasis išeminis insultas</b>		
n	135	144
Reiškinų dažnis (%/m.) <sup>b</sup>	0,87	0,93
SR (95 % PI)	0,94 (0,75, 1,19)	
<b>Pirmasis hemoraginis insultas</b>		
n	40	76
Reiškinų dažnis (%/m.) <sup>b</sup>	0,26	0,49
SR (95 % PI)	0,53 (0,36, 0,78)	
<b>Pirmasis SER</b>		
n (%/m.) <sup>a</sup>	8 (0,05)	13 (0,08)
SR (95 % PI)	0,62 (0,26, 1,50)	

Santrumpos: SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu, PI = pasikliautinis intervalas, n = reiškinių skaičius, mITT = modifikuota ketinta gydyti, N = tiriamųjų skaičius mITT populiacijoje, SER = sisteminės embolijos reiškinys, m. = metai.

<sup>a</sup> Tiriamojo duomenis galima nurodyti keliose eilutėse.

<sup>b</sup> Reiškinių dažnis (%/m.) skaičiuojamas kaip reiškinių/tiriamąjį metų ekspozicija.

<sup>c</sup> Dvipusė p vertė pagrįsta 1,38 ne mažesnio veiksmingumo riba.

Visu tyrimo laikotarpiu ITT populiacijoje (atliekant analizę didesniai veiksmingumui parodyti) patvirtintas insultas arba SER pasireiškė 296 tiriamiesiems 60 mg edoksabano vartojusioje grupėje (1,57% per metus) ir 337 tiriamiesiems varfarino grupėje (1,80 % per metus). Palyginti su varfarinu gydytais tiriamaisiais, SR 60 mg edoksabano vartojusioje grupėje buvo 0,87 (99 % PI: 0,71, 1,07, p = 0,08, vertinant didesnę veiksmingumą).

Pogrūpių analizėse tiriamiesiems 60 mg edoksabano vartojusiųjų grupėje, kuriems dozė buvo sumažinta iki 30 mg tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu ( $\leq 60$  kg kūno svoris, vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas arba kartu vartojami P-gp inhibitoriai), reiškinų dažnis buvo: 2,29 % per metus vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį, palyginti su 2,66 % per metus reiškinų dažniu atitinkamiems tiriamiesiems varfarino grupėje [SR (95 % PI): 0,86 (0,66, 1,13)].

Veiksmingumo rezultatai pagrindiniuose iš anksto apibūdintuose pogrūpiuose (jei reikia, sumažinus dozę), įskaitant pagal amžių, kūno svorį, lytį, inkstų funkcijos būklę, anksčiau patirtą insultą arba PSIP, diabetą ir P-gp inhibitorius, apskritai atitiko pagrindinius veiksmingumo rezultatus bendrojoje populiacijoje, tirtoje tyrimo metu.

Pagrindinės vertinamosios baigties SR (60 mg edoksabano, palyginti su varfarinu) centruose su mažesniu vidutiniu TNS laiku terapiniame intervale (TNS TI) vartojant varfariną buvo 0,73-0,80 mažiausiose 3 kvartilėse (TNS TI nuo  $\leq 57,7$  % iki  $\leq 73,9$  %). Centruose, kuriuose buvo geriausiai kontroliuojamas gydymas varfarinu, ji buvo 1,07 (4-toji kvartilė su  $> 73,9$  % TNS vertėmis terapiniame intervale).

Nustatyta statistškai reikšminga sąveika tarp edoksabano, palyginti su varfarinu, poveikio pagrindiniams tyrimo rezultatams (insulto / SER) ir inkstų funkcijai (p vertė 0,0042; mITT, visas tyrimo laikotarpis).

5 lentelėje rodomi išeminių insultų / SER atvejai pagal KrKl kategoriją pacientams, kuriems yra VNPV, ENGAGE AF-TIMI 48 tyrimo metu. Abiejose gydymo grupėse didėjant KrKl mažėja reiškinų dažnis.

**5 lentelė. Išeminių insultų / SER skaičius pagal KrKl kategoriją tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu, atliekant mITT analizę viso tyrimo laikotarpiu**

KrKl pogrūpis (ml/min.)	60 mg edoksabano (N = 7 012)			Varfarinas (N = 7 012)			SR (95 % PI)
	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	
nuo $\geq 30$ iki $\leq 50$	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
nuo $> 50$ iki $\leq 70$	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
nuo $> 70$ iki $\leq 90$	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
nuo $> 90$ iki $\leq 110$	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
nuo $> 110$ iki $\leq 130$	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
$> 130$	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Santrumpos: KrKl = kreatinino klirensas; N = tiriamųjų skaičius mITT populiacijoje visą tyrimo laikotarpį; mITT = modifikuota ketinta gydyti (angl. *modified intent to treat*); n = pacientų skaičius pogrūpyje; SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu, PI = pasikliautinis intervalas.

\*SR neskaičiuojama, jei reiškinų skaičius vienoje gydymo grupėje yra  $< 5$ .

Inkstų funkcijos pogrūpiuose antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių rezultatai atitiko pirminės vertinamosios baigties rezultatus.

Didesnio veiksmingumo tyrimai buvo atliekami ketintoje gydyti populiacijoje (angl. *intent-to-treat*, ITT) visu tyrimo laikotarpiu.

Insultas ir SER pasireiškė mažesniai skaičiui tiriamųjų 60 mg edoksabano vartojusių grupėje nei varfarino grupėje (atitinkamai 1,57 % ir 1,80 % per metus), SR buvo 0,87 (99 % PI: 0,71, 1,07,  $p = 0,0807$ , vertinant didesnę veiksmingumą).

Lyginant iš anksto nurodyto derinio vertinamąsias baigtis gydymo 60 mg edoksabanu grupėje ir varfarino grupėje, SR (99 % PI) pagal mirtingumą dėl insulto, SER ir ŠKL buvo 0,87 (0,76, 0,99), pagal MACE – 0,89 (0,78, 1,00) ir pagal mirtingumą dėl insulto, SER ir visų priežasčių – 0,90 (0,80, 1,01).

Mirtingumo dėl visų priežasčių (patvirtintų mirčių) rezultatai tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu buvo 769 (3,99 % per metus) tiriamiesiems, vartojusiems 60 mg edoksabano (sumažintą 30 mg dozę), palyginti su 836 (4,35 % per metus) vartojusiems varfariną [SR (95 % PI): 0,91 (0,83, 1,01)]. Mirtingumas dėl visų priežasčių (patvirtintų mirčių) inkstų funkcijos pogrupiuose (edoksabanas, plg. su varfarinu): KrKl nuo 30 iki  $\leq 50$  ml/min. [SR (95 % PI): 0,81 (0,68, 0,97)]; KrKl nuo  $> 50$  iki  $< 80$  ml/min. [SR (95 % PI): 0,87 (0,75, 1,02)]; KrKl  $\geq 80$  ml/min. [SR (95 % PI): 1,15 (0,95, 1,40)].

Vartojant 60 mg edoksabano (sumažintą 30 mg dozę), mirtingumas dėl širdies ir kraujagyslių ligų buvo mažesnis nei vartojant varfariną [SR (95 % PI): 0,86 (0,77, 0,97)]. Patvirtinto veiksmingumo pagal mirtingumą dėl širdies ir kraujagyslių ligų duomenys inkstų funkcijos pogrupiuose (edoksabanas, plg. su varfarinu): KrKl nuo 30 iki  $\leq 50$  ml/min. [SR (95 % PI): 0,80 (0,65, 0,99)]; KrKl nuo  $> 50$  iki  $< 80$  ml/min. [SR (95 % PI): 0,75 (0,62, 0,90)]; KrKl  $\geq 80$  ml/min. [SR (95 % PI): 1,16 (0,92, 1,46)].

Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis buvo didysis kraujavimas.

60 mg edoksabano vartojusių grupėje reikšmingai sumažėjo didžiojo kraujavimo rizika, palyginti su varfarino grupe (atitinkamai 2,75 % ir 3,43 % per metus) [SR (95 % PI): 0,80 (0,71, 0,91);  $p = 0,0009$ ], intrakranijinis kraujavimas (IKK) (atitinkamai 0,39 % ir 0,85 % per metus) [SR (95 % PI): 0,47 (0,34, 0,63);  $p < 0,0001$ ] ir kitų tipų kraujavimas (6 lentelė).

60 mg edoksabano vartojusių grupėje taip pat reikšmingai sumažėjo mirtinas kraujavimas, palyginti su varfarino grupe (0,21 % ir 0,38 %) [SR (95 % PI): 0,55 (0,36, 0,84);  $p = 0,0059$ , vertinant didesnę veiksmingumą], visų pirma dėl mirtino IKK kraujavimo sumažėjimo [SR (95 % PI): 0,58 (0,35, 0,95);  $p = 0,0312$ ].

**6 lentelė. Kraujavimo reiškiniai tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu – saugumo analizė gydymo metu**

	<b>60 mg edoksabano (sumažinta 30 mg dozė) (N = 7 012)</b>	<b>Varfarinas (N = 7 012)</b>
<b>Didysis kraujavimas</b>		
n	418	524
Reiškinių dažnis (%/m.) <sup>a</sup>	2,75	3,43
SR (95 % PI)	0,80 (0,71, 0,91)	
p vertė	0,0009	
<b>IKK<sup>b</sup></b>		
n	61	132
Reiškinių dažnis (%/m.) <sup>a</sup>	0,39	0,85
SR (95 % PI)	0,47 (0,34, 0,63)	
<b>Mirtinas kraujavimas</b>		
n	32	59
Reiškinių dažnis (%/m.) <sup>a</sup>	0,21	0,38
SR (95 % PI)	0,55 (0,36, 0,84)	
<b>KRND kraujavimas</b>		
n	1 214	1 396
Reiškinių dažnis (%/m.) <sup>a</sup>	8,67	10,15
SR (95 % PI)	0,86 (0,80, 0,93)	
<b>Bet koks patvirtintas kraujavimas<sup>c</sup></b>		
n	1 865	2 114
Reiškinių dažnis (%/m.) <sup>a</sup>	14,15	16,40
SR (95 % PI)	0,87 (0,82, 0,92)	

Santrumpos: IKK = intrakranijinis kraujavimas, SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu, PI = pasikliautinasis intervalas, KRND = kliniškai reikšmingas ne didysis, n = tiriamųjų, kuriems nustatyti reiškiniai, skaičius, N = tiriamųjų skaičius saugumo populiacijoje, m. = metai.

<sup>a</sup> Reiškinių dažnis (%/m.) skaičiuojamas kaip reiškinių skaičius / tiriamojo metų ekspozicija.

<sup>b</sup> IKK apima pirminį hemoraginį insultą, subarachnoidinį kraujavimą, epi-/ subduralinį kraujavimą ir išeminį insultą su didžiąja hemoragine konversija. Visi IKK atvejai, nurodyti Patvirtinto cerebravaskulinio ir neintrakranijinio kraujavimo elektroninėse klinikinio atvejo aprašymo formose (angl. *electronic case report forms*, eCRF), patvirtinti komisijos, yra įtraukiami į IKK atvejų skaičių.

<sup>c</sup> „Bet koks patvirtintas kraujavimas“ apima kraujavimą, kurį komisija apibrėžė kaip kliniškai matomą.

Pastaba: tiriamąjį galima įtraukti į kelias smulkesnes kategorijas, jei jai (jam) pasireiškė toms kategorijoms priskirtas reiškinys. Pirmasis kiekvienos kategorijos reiškinys įtraukiamas į analizę.

7, 8 ir 9 lentelėse rodomi atitinkamai didžiojo kraujavimo, mirtino kraujavimo ir intrakranijinio kraujavimo atvejai pagal KrKl kategoriją pacientams, kuriems yra VNPV, ENGAGE AF-TIMI 48 tyrimo metu. Abiejose gydymo grupėse didėjant KrKl mažėja reiškinių dažnis.

**7 lentelė. Didžiojo kraujavimo reiškinų skaičius pagal KrKI kategoriją tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu, saugumo analizė gydymo metu<sup>a</sup>**

KrKI pogrūpis (ml/min.)	60 mg edoksabano (N = 7 012)			Varfarinas (N = 7 012)			SR (95 % PI)
	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	
nuo ≥ 30 iki ≤ 50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
nuo > 50 iki ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
nuo > 70 iki ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72, 1,21)
nuo > 90 iki ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34, 0,84)
nuo > 110 iki ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44, 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29, 1,15)

**8 lentelė. Mirtino kraujavimo reiškinų skaičius pagal KrKI kategoriją tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu, saugumo analizė gydymo metu<sup>a</sup>**

KrKI pogrūpis (ml/min.)	60 mg edoksabano (N = 7 012)			Varfarinas (N = 7 012)			SR (95 % PI)
	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	
nuo ≥ 30 iki ≤ 50	1 302	9	0,36	1 305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
nuo > 50 iki ≤ 70	2 093	8	0,18	2 106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
nuo > 70 iki ≤ 90	1 661	10	0,26	1 703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
nuo > 90 iki ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
nuo > 110 iki ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

**9 lentelė. Intrakranijinio kraujavimo reiškinų skaičius pagal KrKI kategoriją tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu, saugumo analizė gydymo metu<sup>a</sup>**

KrKI pogrūpis (ml/min.)	60 mg edoksabano (N = 7 012)			Varfarinas (N = 7 012)			SR (95 % PI)
	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	
nuo ≥ 30 iki ≤ 50	1 302	16	0,64	1 305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
nuo > 50 iki ≤ 70	2 093	19	0,42	2 106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
nuo > 70 iki ≤ 90	1 661	17	0,44	1 703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
nuo > 90 iki ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
nuo > 110 iki ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Santrumpos: N = tiriamųjų skaičius mITT populiacijoje visą tyrimo laikotarpį; mITT = modifikuota ketinta gydyti; n = pacientų skaičius pogrūpyje; SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu; PI = pasikliautinasis intervalas.

\*SR neskaiciuojama, jei reiškinų skaičius vienoje gydymo grupėje yra < 5.

<sup>a</sup> Gydymo metu: laikas nuo pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės iki paskutinės dozės plus 3 dienos.

Pogrūpių analizėse tiriamiesiems 60 mg edoksabano vartojusiųjų grupėje, kuriems dozė buvo sumažinta iki 30 mg tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu (≤ 60 kg kūno svoris, vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas arba kartu vartojami P-gp inhibitoriai), 104 (3,05 % per metus) sumažintą 30 mg dozę vartojusiems tiriamiesiems ir 166 (4,85 % per metus) sumažintą varfarino dozę vartojusiems tiriamiesiems pasireiškė didžiojo kraujavimo reiškinys [SR (95 % PI): 0,63 (0,50, 0,81)].

Tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu edoksabano naudai reikšmingai pagerėjo gryniesi klinikiniai rezultatai (pirmojo insulto, SER, didžiojo kraujavimo arba mirtingumo dėl visų priežasčių; mITT populiacija, visas tyrimo laikotarpis), SR (95 % PI): 0,89 (0,83, 0,96); p = 0,0024, kai 60 mg edoksabano vartojusiųjų grupė lyginama su varfarino grupe.

#### *GVT gydymas, PE gydymas bei pasikartojančios GVT ir PE (VTE) profilaktika*

Edoksabano vartojimo gydant venų tromboemboliją (VTE) klinikinės programos paskirtis – nustatyti edoksabano veiksmingumą ir saugumą gydant GVT ir PE bei pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai.

Pagrindinio tyrimo Hokusai-VTE metu 8 292 tiriamiesiems atsitiktinių imčių būdu buvo skirtas pradinis gydymas heparinu (enoksaparinu arba nefrakcionuotu heparinu), po to skiriant vartoti 60 mg edoksabano kartą per parą arba lyginamąjį preparatą. Lyginamojo preparato grupėje tiriamiesiems buvo skirtas pradinis gydymas heparinu kartu su varfarinu, titruojant iki tikslinio nuo 2,0 iki 3,0 TNS, po to skiriant vien varfariną. Gydymo trukmė buvo nuo 3 iki 12 mėnesių, ją nustatė tyrėjas, remdamasis paciento klinikiniais požymiais.

Didžioji dalis edoksabanu gydytų pacientų buvo baltaodžiai (69,6 %) ir azijiečiai (21,0 %); 3,8 % buvo juodaodžiai ir 5,3 % buvo priskirti kitos rasės kategorijai.

Gydymo trukmė buvo mažiausiai 3 mėnesiai 3 718 (91,6 %) edoksabaną vartojusiems tiriamiesiems, palyginti su 3 727 (91,4 %) varfariną vartojusiais tiriamiesiems; mažiausiai 6 mėnesiai 3 495 (86,1 %)

edoksabaną vartojusiems tiriamiesiems, palyginti su 3 491 (85,6 %) varfariną vartojusiu tiriamuoju ir 12 mėnesių 1 643 (40,5 %) edoksabaną vartojusiems tiriamiesiems, palyginti su 1 659 (40,4 %) varfariną vartojusiais tiriamaisiais.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo simptominės VTE pasikartojimas, apibrėžiamas kaip pasikartojančios simptominės GVT, nemirtinos simptominės PE ir mirtinos PE derinys tiriamiesiems 12 mėnesių tyrimo laikotarpiu. Tarp antrinių veiksmingumo rezultatų buvo pasikartojančios VTE ir mirtingumo dėl visų priežasčių bendras klinikinis rezultatas.

30 mg edoksabano kartą per parą dozę vartojo tiriamieji, kuriems buvo vienas ar keli iš šių klinikinių veiksnių: vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30-50 ml/min.); ≤ 60 kg kūno svoris; kartu vartojami tam tikri P-gp inhibitoriai.

Tyrimo Hokusai-VTE (10 lentelė) nustatyta, kad edoksabanas buvo ne mažiau veiksmingas nei varfarinas vertinant pagrindinį veiksmingumo rezultatą, pasikartojančią VTE, kuri pasireiškė 130 iš 4 118 tiriamųjų (3,2 %) edoksabano grupėje, palyginti su 146 iš 4 122 tiriamųjų (3,5 %) varfarino grupėje [SR (95 % PI): 0,89 (0,70, 1,13);  $p < 0,0001$ , vertinant ne mažesnę veiksmingumą]. Varfarino grupėje TTR (nuo 2,0 iki 3,0 TNS) mediana buvo 65,6 %. Tiriamiesiems, kuriems pasireiškė PE (su GVT arba be GVT), 47 (2,8 %) edoksabano ir 65 (3,9 %) varfarino grupės tiriamiesiems pasikartojė VTE [SR (95 % PI): 0,73, (0,50, 1,06)].

**10 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, gauti tyrimo Hokusai-VTE metu – mITT populiacija, visu tyrimo laikotarpiu**

Pagrindinė vertinamoji baigtis <sup>a</sup>	60 mg edoksabano (sumažinta 30 mg dozė) (N = 4 118)	Varfarinas (N = 4 122)	Edoksabanas, plg. su varfarinu SR (95 % PI) <sup>b</sup> p-vertė <sup>c</sup>
Visi tiriamieji su simptomine pasikartojančia VTE <sup>c</sup> , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) p vertė < 0,0001 (ne mažesnis veiksmingumas)
PE su GVT arba be GVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Mirtina PE arba mirtis, kai PE atmesti negalima	24 (0,6)	24 (0,6)	
Nemirtina PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Tik GVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; GVT = giliųjų venų trombozė; mITT = modifikuota ketinta gydyti; SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu; n = tiriamųjų, kuriems nustatyti reiškiniai, skaičius; N = tiriamųjų skaičius mITT populiacijoje; PE = plaučių embolija; VTR = venų tromboembolijos reiškiniai.

<sup>a</sup> Pagrindinė vertinamoji baigtis yra patvirtinta simptominė pasikartojanti VTE (t. y., GVT, nemirtinos PE ir mirtinos PE bendra vertinamoji baigtis).

<sup>b</sup> SR, dvipusis PI yra paremti Kokso proporcingos rizikos regresijos modeliu, įskaitant gydymą ir šiuos atsitiktinių imčių stratifikavimo veiksnius kaip kovariantus: diagnozės pateikimą (PE su GVT ar be jos, tik GVT), pradinius rizikos veiksnius (laikinus veiksnius, visus kitus) ir būtinybę vartoti 30 mg edoksabano / edoksabano placebo dozę atsitiktinių imčių metu (taip / ne).

<sup>c</sup> P vertė nurodyta iš anksto apibrėžtai 1,5 ne mažesnio veiksmingumo ribai.

Iš tiriamųjų, kuriems dozė buvo sumažinta iki 30 mg (visų pirma dėl mažo kūno svorio arba inkstų veiklos), 15 (2,1 %) edoksabaną ir 22 (3,1 %) varfariną vartojusiems tiriamiesiems pasikartojė VTE [SR (95 % PI): 0,69 (0,36, 1,34)].

Antrinė bendroji pasikartojančios VTE ir mirtingumo dėl visų priežasčių vertinamoji baigtis nustatyta 138 tiriamiesiems (3,4 %) edoksabaną vartojusioje grupėje ir 158 tiriamiesiems (3,9 %) varfariną vartojusioje grupėje [SR (95 % PI): 0,87 (0,70, 1,10)].



Mirtingumo dėl visų priežasčių (patvirtintų mirčių) rezultatai tyrimo Hokusai-VTE metu buvo 136 (3,3 %) tiriamiesiems, vartojusiems 60 mg edoksabano (sumažintą 30 mg dozę), palyginti su 130 (3,2 %) vartojusiems varfariną.

Iš anksto apibūdintų PE tiriamųjų pogrupių analizėje atitinkamai 447 (30,6 %) ir 483 (32,2 %) edoksabanu ir varfarinu gydytiems tiriamiesiems nustatyta PE ir N-terminalinis pro-B natriurezinis peptidas (angl. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP)  $\geq 500$  pg/ml. Pagrindinis veiksmingumo rezultatas nustatytas atitinkamai 14 (3,1 %) ir 30 (6,2 %) edoksabanu ir varfarinu gydytiems tiriamiesiems [SR (95 % PI): 0,50 (0,26, 0,94)].

Iš anksto apibūdintų pagrindinių pogrupių veiksmingumo rezultatai (jei reikia, sumažinus dozę), įskaitant pagal amžių, kūno svorį, lytį, inkstų funkcijos būklę, atitiko pagrindinius veiksmingumo rezultatus bendrojoje populiacijoje, tirtoje tyrimo metu.

Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis buvo kliniškai reikšmingas kraujavimas (didysis arba kliniškai reikšmingas ne didysis).

11 lentelėje apibendrinami patvirtinti kraujavimo reiškiniai, atliekant saugumo analizę gydymo laikotarpiu.

Labai sumažėjo rizika edoksabano grupėje, palyginti su varfarinu, vertinant pagrindinę kliniškai reikšmingo kraujavimo saugumo vertinamąją baigtį, t. y., didžiojo kraujavimo ar kliniškai reikšmingo ne didžiojo (KRND) kraujavimo derinį, kuris pasireiškė 349 iš 4 118 tiriamųjų (8,5 %) edoksabano grupėje ir 423 iš 4 122 tiriamųjų (10,3%) varfarino grupėje [SR (95 % PI): 0,81 (0,71, 0,94);  $p = 0,004$ , vertinant didesnę veiksmingumą].

**11 lentelė. Kraujavimo reiškiniai tyrimo Hokusai-VTE metu – saugumo analizė gydymo laikotarpiu<sup>a</sup>**

	<b>60 mg edoksabano (sumažinta 30 mg dozė) (N = 4 118)</b>	<b>Varfarinas (N = 4 122)</b>
<b>Kliniškai reikšmingas kraujavimas (didysis ir KRND)<sup>b</sup>, n (%)</b>		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
SR (95 % PI)	0,81 (0,71, 0,94)	
p vertė	0,004 (vertinant didesnę veiksmingumą)	
<b>Didysis kraujavimas n (%)</b>		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
SR (95 % PI)	0,84 (0,59, 1,21)	
Mirtinas IKK	0	6 (0,1)
Nemirtinas IKK	5 (0,1)	12 (0,3)
<b>KRND kraujavimas</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
SR (95 % PI)	0,80 (0,68, 0,93)	
<b>Visas kraujavimas</b>		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
SR (95 % PI)	0,82 (0,75, 0,90)	

Santrumpos: IKK = intrakranijinis kraujavimas, SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu; PI = pasikliautinis intervalas; N = tiriamųjų skaičius saugumo populiacijoje; n = reiškinų skaičius; KRND = kliniškai reikšmingas ne didysis

<sup>a</sup> Gydymo laikotarpis: laikas nuo pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės iki paskutinės dozės plus 3 dienos.

<sup>b</sup> Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis: kliniškai reikšmingas kraujavimas (didžiojo ir kliniškai reikšmingo ne didžiojo kraujavimo derinys)

Pogrūpių analizėse tiriamiesiems, kuriems dozė buvo sumažinta iki 30 mg tyrimo Hokusai-VTE metu dėl  $\leq 60$  kg kūno svorio, vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimo arba kartu vartojamų P-gp inhibitorių, 58 (7,9 %) sumažintą 30 mg edoksabano dozę vartojujusiems tiriamiesiems ir 92 (12,8 %) varfariną vartojujusiems tiriamiesiems pasireiškė didžiojo kraujavimo arba KRND reiškinys [SR (95 %): 0,62 (0,44, 0,86)].

Tyrimo Hokusai-VTE metu grynųjų klinikinių rezultatų (pasikartojančios VTE, didžiojo kraujavimo arba mirtingumo dėl visų priežasčių; MITT populiacija, visas tyrimo laikotarpis) SR (95 % PI) buvo 1,00 (0,85, 1,18), kai edoksabanas buvo lyginamas su varfarinu.

*Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra VNPV ir didelis KrKl (KrKl > 100 ml/min.)*

Buvo atliktas specialus atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas (E314), kuriame dalyvavo 607 pacientai, kuriems buvo VNPV ir didelis KrKl (KrKl > 100 ml/min., vertinant pagal Cockcroft-Gault formulę), visų pirma siekiant palyginti FK/FD vartojant 60 mg edoksabano kartą per parą ir vartojant 75 mg edoksabano kartą per parą. Greta pagrindinės FK/FD vertinamosios baigties, į tyrimą buvo įtrauktas insulto ir kraujavimo klinikinių vertinamųjų baigčių per 12 mėnesių gydymo laikotarpį įvertinimas.

Didelio KrKl (> 100 ml/min.) pogrupio pacientams vartojant 75 mg edoksabano kartą per parą dozė, ~25 % padidėjo jo ekspozicija, palyginti su 60 mg edoksabano kartą per parą dozė, kaip prognozuota.

Tiriamųjų, kuriems buvo patvirtinta bendroji insulto / praeinančiojo smegenų išemijos priepuolio (PSIP) / sisteminės embolijos reiškinio (SER) veiksmingumo reiškinį vertinamoji baigtis, skaičius buvo nedidelis, nustatyti 2 insulto reiškiniai 60 mg edoksabano grupėje (0,7 %; 95 % PI: nuo 0,1 % iki 2,4 %) ir 3 insulto reiškiniai 75 mg edoksabano grupėje (1 %; 95 % PI: nuo 0,2 % iki 2,9 %). Patvirtintų didžiojo kraujavimo reiškinį nustatyta 2 (0,7 %; 95 % PI: nuo 0,1 % iki 2,4 %) tiriamiesiems 60 mg edoksabano grupėje, palyginti su 3 (1,0 %; 95 % PI: nuo 0,2 % iki 2,9 %) tiriamaisiais 75 mg edoksabano grupėje. Vienas iš 2 didžiojo kraujavimo atvejų 60 mg edoksabano grupėje buvo kritinėje srityje / organe (akies viduje), kitas buvo kraujavimas į raumenis. 2 iš 3 didžiojo kraujavimo atvejų 75 mg edoksabano grupėje buvo kritinėje srityje / organe (intracerebrinis kraujavimas / 1 mirtina baigtis), 1 atvejis buvo kraujavimas viršutinėje virškinimo trakto (VT) dalyje (pavojingas gyvybei). 60 mg edoksabano grupėje taip pat nustatyti 9 (3 %) kliniškai reikšmingo ne didžiojo (KRND) kraujavimo atvejai ir 7 (2,3 %) KRND kraujavimo atvejai 75 mg edoksabano grupėje.

Greta klinikinio tyrimo E314 10 Europos šalių buvo atliekamas perspektyvinis, tarptautinis, daugiacentris, peregistracinis, stebimasis tyrimas (ETNA-AF), kuriame dalyvavo 13 980 tiriamųjų. Šioje populiacijoje 1 826 tiriamųjų nustatytas KrKl > 100 ml/min., jiems buvo skiriama 60 mg edoksabano, vadovaujantis PCS apibrėžtais dozavimo kriterijais. Metiniai išeminio insulto arba sisteminės embolijos derinio rodikliai buvo 0,39 %/m., didžiojo kraujavimo reiškinį buvo 0,73 %/m.

Atsižvelgiant į ENGAGE AF, E314 ir ETNA-AF duomenų visumą, tikėtina, kad pacientų, kuriems yra VNPV ir didelis KrKl, gydomų 60 mg edoksabano, išeminio insulto / sisteminės embolijos metinis rodiklis bus ≤ 1 %. Nėra tikėtina, kad padidinus dozę virš 60 mg pacientams, kuriems yra VNPV ir didelis KrKl (> 100 ml/min.), jie bus labiau apsaugoti nuo insulto, bet gali padidėti nepageidaujamų reiškinų rizika. Atidžiai įvertinus individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką, šiems pacientams rekomenduojama skirti 60 mg edoksabano kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

#### *Pacientai, kuriems atliekama kardioversija*

Buvo atliktas daugiacentris, perspektyvinis, atsitiktinių imčių, atvirasis tyrimas su dvigubai koduotu vertinamųjų baigčių įvertinimu (ENSURE-AF), kurio metu atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti 2 199 tiriamieji (anksčiau negydyti geriamaisiais antikoagulantais ir anksčiau jais gydyti), kuriems nustatytas VNPV ir numatyta atlikti kardioversiją, siekiant palyginti 60 mg edoksabano kartą per parą poveikį su enoksaparino / varfarino vartojimu, kad būtų išlaikomas tarptautinis normalizuotas santykis (TNR) 2,0-3,0 ribose (atsitiktinių imčių būdu pacientai buvo suskirstyti santykiu 1:1); varfarino vidutinis TTR buvo 70,8 % . Iš viso 2 149 tiriamieji buvo gydomi edoksabanu (N = 1 067) arba enoksaparinu / varfarinu (N = 1 082). Tiriamieji gydymo edoksabanu grupėje vartojo 30 mg kartą per parą dozę, jei buvo vienas arba keli iš šių klinikinių veiksnių: vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30–50 ml/min.), mažas kūno svoris (≤ 60 kg) arba kartu vartojami specifiniai P-gp inhibitoriai. Daugumai tiriamųjų edoksabano ir varfarino grupėse buvo atlikta kardioversija (atitinkamai 83,7 % ir 78,9 %) arba jiems įvyko autokonversija (atitinkamai 6,6 % ir 8,6 %). Buvo atliekama TEE kontroliuojama (per 3 dienas nuo pradžios) arba įprastinė kardioversija (po to, kai bent 21 dieną buvo skiriamas gydymas). Po kardioversijos tiriamieji toliau buvo gydomi 28 dienas.

Pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį sudarė jungtinis mirtingumo dėl bet kokio insulto, SER, MI ir ŠKL rodiklis. Iš viso nustatyti 5 (0,5 %, 95 % PI 0,15 %–1,06 %) reiškiniai tiriamiesiems edoksabano vartojusiųjų grupėje (N = 1 095) ir 11 (1,0 %, 95 % PI 0,50 %–1,78 %) reiškinų varfarino grupėje (N = 1 104); šansų santykis (ŠS) 0,46 (95 % PI 0,12-1,43); ITT analizei naudoti duomenys, kai viso tyrimo laikotarpio vidutinė trukmė buvo 66 dienos.

Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis buvo didysis ir KRND kraujavimas. Iš viso nustatyta 16 (1,5 %, 95 % PI 0,86 %–2,42 %) reiškinų tiriamiesiems edoksabano (N = 1 067) vartojusiųjų grupėje ir 11 (1,0 %, 95 % PI 0,51 %–1,81 %) reiškinų varfarino (N = 1 082) grupėje; šansų santykis 1,48 (95 % PI 0,64-3,55); saugumo analizė atlikta gydymo laikotarpiu.

Šis žvalgomas tyrimas parodė nedidelius didžiojo ir KRND kraujavimo bei tromboembolijos dažnio rodiklius abiejose tiriamosiose grupėse kardioversijos kontekste.

## Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti edoksabano tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis arterinės trombozės profilaktikai, tromboembolijos gydymui ir tromboembolijos profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Absorbuojamo edoksabano didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 1–2 valandas. Absoliutusias biologinis prieinamumas yra maždaug 62 %. Maistas įvairiai didina didžiausią ekspoziciją, tačiau bendrai ekspozicijai turi minimalų poveikį. Tyrimų ENGAGE AF-TIMI 48 ir Hokusai-VTE metu edoksabanas buvo vartojamas valgio ir ne valgio metu. Edoksabanas blogai tirpsta esant 6,0 ar didesniai pH. Tuo pat metu vartojant protonų siurblio inhibitorius, reikšmingo poveikio edoksabano ekspozicijai nenustatyta.

Atliekant tyrimą, kuriame dalyvavo 30 sveikų tiriamųjų, vidutinės 60 mg edoksabano AUC ir  $C_{max}$  vertės, išgeriant susmulkintą tabletę sumaišius su obuolių tyre arba supilant vandenyje ištirpintą tabletę per nosinį skrandžio zondą, buvo biologiškai lygiavertės nesmulkintos tabletės vertėms. Atsižvelgiant į prognozes, dozei proporcingas farmakokinetines edoksabano savybes, tikėtina, kad šio tyrimo biologinio prieinamumo rezultatai bus taikytini ir mažesnėms edoksabano dozėms.

### Pasiskirstymas

Pasiskirstymas yra dvifazis. Vidutinis pasiskirstymo tūris yra 107 (19,9) l (SN).

*In vitro* junginasis su plazmos baltymais sudaro maždaug 55 %. Vartojant kartą per parą, kliniškai reikšmingo edoksabano kaupimosi nenustatyta (kaupimosi santykis yra 1,14). Pastovi koncentracija pasiekama per 3 dienas.

### Biotransformacija

Nepakitęs edoksabanas yra vyraujanti forma plazmoje. Edoksabanas metabolizuojamas veikiant hidrolizei (karboksilesterazei 1), konjugacijai arba oksidacijai, sąlygojamai CYP3A4/5 (< 10 %). Edoksabanas turi tris aktyvius metabolitus. Vyraujantis metabolitas (M-4), susidaręs veikiant hidrolizei, yra aktyvus ir pasiekia mažiau nei 10 % pirminio junginio ekspozicijos sveikiems tiriamiesiems. Kitų metabolitų ekspozicija sudaro mažiau nei 5 %. Edoksabanas yra eflukso nešiklio P-gp substratas, tačiau nėra absorbcijos nešiklių, pvz., organinių anijonų nešiklio polipeptido OATP1B1, organinių anijonų nešiklių OAT1 ar OAT3 arba organinių katijonų nešiklio OCT2, substratas. Jo aktyvus metabolitas yra OATP1B1 substratas.

### Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems apskaičiuotas  $22 (\pm 3)$  l/h bendras klirensas; 50 % pašalinama per inkstus (11 l/h). Inkstų klirensas sudaro apie 35 % vartotos dozės. Metabolizmas ir išsiskyrimas su tulžimi / per žarnyną sudaro likusią klirenso dalį. Vartojant per burną,  $t_{1/2}$  yra 10-14 valandų.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Edoksabanui būdinga maždaug dozei proporcinga farmakokinetika, sveikiems tiriamiesiems vartojant nuo 15 mg iki 60 mg.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvi pacientai*

Pagrindinio III fazės VNPV tyrimo (ENGAGE AF-TIMI 48) populiacijos farmakokinetikos analizėje, atsižvelgus į inkstų veiklą ir kūno svorį, amžius neturėjo papildomo kliniškai reikšmingo poveikio edoksabano farmakokinetikai.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas lengvas (KrKl > 50-80 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl 30-50 ml/min.) ir sunkus (KrKl < 30 ml/min., bet netaikoma dializė) inkstų funkcijos sutrikimas, AUC plazmoje padidėjo atitinkamai 32 %, 74 % ir 72 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla buvo normali. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, pakinta metabolitų savybės ir susidaro daugiau aktyvių metabolitų.

Edoksabano koncentracija plazmoje tiesiškai koreliuoja su antifaktoriaus Xa aktyvumu, nepriklausomai nuo inkstų funkcijos.

Tiriamiesiems, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kuriems buvo taikoma peritoninė dializė, bendra ekspozicija buvo 93 % didesnė nei sveikiems tiriamiesiems.

Populiacijos farmakokinetikos modeliavimas rodo, kad pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 15-29 ml/min.), ekspozicija yra maždaug du kartus didesnė nei pacientams, kurių inkstų veikla buvo normali.

Toliau 12 lentelėje rodomas edoksabano aktyvumas prieš anti-FXa pagal KrKI kategoriją kiekvienai indikacijai.

**12 lentelė. Edoksabano aktyvumas prieš FXa pagal KrKI**

Edoksabano dozė	KrKI (ml/min.)	Edoksabano aktyvumas prieš FXa po dozės vartojimo (TV/ml) <sup>1</sup>	Edoksabano aktyvumas prieš FXa prieš dozės vartojimą (TV/ml) <sup>2</sup>
Mediana [2,5-97,5 % intervalas]			
<b>Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika: VNPV</b>			
30 mg kartą per parą	nuo ≥ 30 iki ≤ 50	2,92 [0,33-5,88]	0,53 [0,11-2,06]
60 mg kartą per parą*	nuo > 50 iki ≤ 70	4,52 [0,38-7,64]	0,83 [0,16-2,61]
	nuo > 70 iki ≤ 90	4,12 [0,19-7,55]	0,68 [0,05-2,33]
	nuo > 90 iki ≤ 110	3,82 [0,36-7,39]	0,60 [0,14-3,57]
	nuo > 110 iki ≤ 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]
<b>GVT gydymas, PE gydymas bei pasikartojančios GVT ir PE (VTE) profilaktika</b>			
30 mg kartą per parą	nuo ≥ 30 iki ≤ 50	2,21 [0,14-4,47]	0,22 [0,00-1,09]
60 mg kartą per parą*	nuo > 50 iki ≤ 70	3,42 [0,19-6,13]	0,34 [0,00-3,10]
	nuo > 70 iki ≤ 90	2,97 [0,24-5,82]	0,24 [0,00-1,77]
	nuo > 90 iki ≤ 110	2,82 [0,14-5,31]	0,20 [0,00-2,52]
	nuo > 110 iki ≤ 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]

\*Dozės mažinimas iki 30 mg esant mažam, ≤ 60 kg kūno svoriui arba kartu vartojant P-gp inhibitorius

<sup>1</sup> Po dozės vartojimo atitinka C<sub>max</sub> (mėginiai po dozės vartojimo buvo imami praėjus 1-3 valandoms po edoksabano vartojimo)

<sup>2</sup> Iki dozės vartojimo atitinka C<sub>min</sub>

Nors įprastinėmis sąlygomis edoksabano koncentracijos stebėti nereikia, ypatingais atvejais, kai žinant edoksabano ekspoziciją būtų lengviau priimti klinikinį sprendimą, pvz., perdozavus ir skubios chirurginės operacijos atveju, antikoaguliacinį poveikį galima kiekybiškai įvertinti atlikus kalibruotą anti-FXa tyrimą (taip pat žr. 4.4 skyrių).

4 valandų hemodializės seansas sumažino bendrą edoksabano ekspoziciją mažiau nei 9 %.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nustatyta panaši farmakokinetika ir farmakodinamika kaip jų atitinkamai sveikų tiriamųjų kontrolinei grupei. Edoksabano vartojimas pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neištirtas (žr. 4.2 skyrių).

### *Lytis*

III fazės VNPV tyrimo (ENGAGE AF-TIMI 48) populiacijos farmakokinetikos analizėje, atsižvelgus į kūno svorį, lytis neturėjo papildomo kliniškai reikšmingo poveikio edoksabano farmakokinetikai.

### *Etninė kilmė*

Tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 populiacijos farmakokinetikos analizėje didžiausia ir bendra ekspozicija pacientams azijiečiams ir ne azijiečiams buvo panaši.

### *Kūno svoris*

VNPV tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 populiacijos farmakokinetikos analizėje  $C_{max}$  ir AUC pacientams, kurių kūno svorio mediana buvo maža (55 kg), padidėjo atitinkamai 40 % ir 13 %, palyginti su pacientais, kurių kūno svorio mediana buvo didelė (84 kg). III fazės klinikinių tyrimų (VNPV ir VTE indikacijoms) metu pacientams, kurių kūno svoris buvo  $\leq 60$  kg, buvo 50 % sumažinta edoksabano dozė ir veiksmingumas buvo panašus bei kraujavimas mažesnis nei gydytiems varfarinu.

### Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

PL, TNS, aDTL ir anti-FXa tiesiškai koreliuoja su edoksabano koncentracija.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo arba fototoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

### Toksinis poveikis reprodukcijai

Duodant didesnes edoksabano dozes žiurkėms ir triušiams, nustatytas kraujavimas iš makšties, tačiau poveikio tėvų žiurkių reprodukcijai neturėjo.

Poveikio žiurkių patelių ir patinų vaisingumui nenustatyta.

Atliekant poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimus, triušiams nustatytas padidėjęs tulžies pūslės pakitimų dažnis, duodant 200 mg/kg dozes, kurios maždaug 65 kartus viršija maksimalią žmogui rekomenduojamą 60 mg per parą dozę (MŽRD), remiantis bendru kūno paviršiaus plotu  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Atitinkamai žiurkėms duodant 300 mg/kg per parą dozes (maždaug 49 kartus viršijančias MŽRD) ir triušiams duodant 200 mg/kg per parą dozes (maždaug 65 kartus viršijančias MŽRD), nustatytas padidėjęs vaisiaus žūtis po implantacijos dažnis.

Edoksabanas išsiskiria į žندانčių žiurkių pieną.

### Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Veiklioji medžiaga edoksabano tozilas išlieka aplinkoje (nurodymai, kaip tvarkyti atliekas, pateikiami 6.6 skyriuje).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Manitolis (E421)  
Pregelifikuotas krakmolos  
Krospovidonas (E1202)  
Hidroksipropilceliuliozė (E463)  
Magnio stearatas (E470b)

#### Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)  
Makrogolis (8000)  
Titano dioksidas (E171)  
Talkas (E553b)  
Karnaubo vaškas

#### *Roteas 15 mg plėvele dengtos tabletės*

Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)

#### *Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės*

Raudonasis geležies oksidas (E172)

#### *Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės*

Geltonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### Roteas 15 mg plėvele dengtos tabletės

PVC / aliuminio lizdinės plokštelės dėžutėse su 10 plėvele dengtų tablečių.  
PVC / aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės dėžutėse su 10 x 1 plėvele dengtų tablečių.

#### Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės

PVC / aliuminio lizdinės plokštelės dėžutėse su 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 plėvele dengtų tablečių.  
PVC / aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės dėžutėse su 10 x 1, 50 x 1 ir 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.  
DTPE buteliukai su PP užsukamuoju dangteliu, kuriuose yra 90 plėvele dengtų tablečių.



### Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės

PVC / aliuminio lizdinės plokštelės dėžutėse su 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 plėvele dengtų tablečių.

PVC / aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės dėžutėse su 10 x 1, 50 x 1 ir 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

DTPE buteliukai su PP užsukamuoju dangteliu, kuriuose yra 90 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Vokietija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

### Roteas 15 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1152/001-002

### Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės

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

### Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2017 m. balandžio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen, Bayern  
Vokietija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Roteas į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti švietimo programos turinį ir formatą, įskaitant visuomenės informavimo, platinimo metodus ir visus kitus programos aspektus, su nacionaline kompetentinga institucija (NKI).

Švietimo programos tikslas – sumažinti Roteas gydomiems pacientams sunkaus kraujavimo ar hemoragijos riziką, užtikrinant gydytojų informavimą ir pateikiant jiems rekomendacijas dėl tinkamos pacientų atrankos, tinkamo dozavimo ir rizikos mažinimo.

Šia programa taip pat siekiama užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai, ketinantys skirti Roteas, žinotų apie paciento atmintinę ir kad reikia šią kortelę pateikti visiems Roteas gydomiems pacientams ir kartu ją peržiūrėti.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkoje tiekiamas Roteas, visiems sveikatos priežiūros specialistams, ketinantiems skirti Roteas, būtų pateikiama ši šviečiamoji medžiaga:

- Preparato charakteristikų santrauka (PCS)
- Vaisto skyrimo rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams
- Paciento atmintinė

Vaisto skyrimo rekomendacijose sveikatos priežiūros specialistams turi būti ši pagrindinė informacija:

- Reikiama informacija apie kraujavimo riziką
- Informacija apie populiaciją, kuriai gali būti padidėjusi kraujavimo rizika
- Kontraindikacijos
- Rekomendacijos dėl dozės koregavimo didelės rizikos populiacijoms, įskaitant pacientus, kurių inkstų ar kepenų veikla sutrikusi, kurių mažas kūno svoris ir kurie kartu vartoja kai kuriuos P-gp inhibitorius
- Rekomendacijos dėl gydymo Roteas keitimo kitais vaistiniais preparatais arba atvirkščiai
- Rekomendacijos dėl operacijos ar invazinės procedūros ir laikinas vartojimo nutraukimas
- Perdozavimo ir hemoragijos gydymas
- Krešėjimo tyrimų naudojimas ir jų rezultatų aiškinimas
- Nurodoma, kad visiems pacientams turi būti pateikiama paciento atmintinė ir paaiškinama:
  - Kraujavimo požymiai ar simptomai ir kada reikia kreiptis pagalbos į sveikatos priežiūros teikėją
  - Būtinybė laikytis gydymo reikalavimų
  - Būtinybė visada su savimi nešiotis paciento atmintinę
  - Būtinybė informuoti sveikatos priežiūros specialistus, jeigu jiems reikia atlikti bet kokią operaciją ar invazinę procedūrą, kad jie vartoja Roteas

Paciento atmintinėje turi būti ši pagrindinė informacija:

- Kraujavimo požymiai ar simptomai ir kada reikia kreiptis pagalbos
- Būtinybė laikytis gydymo reikalavimų
- Būtinybė visada su savimi nešiotis paciento atmintinę
- Būtinybė informuoti sveikatos priežiūros specialistus, jeigu jiems reikia atlikti bet kokią operaciją ar invazinę procedūrą, kad jie vartoja Roteas

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****15 MG IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Roteas 15 mg plėvele dengtos tabletės  
edoksabanas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg edoksabano (tozilato pavidalu).

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 plėvele dengtų tablečių  
10 x 1 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1152/001 10 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/16/1152/002 10 x 1 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Roteas 15 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**15 MG 10 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Roteas 15 mg plėvele dengtos tabletės  
edoksabanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Berlin-Chemie (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**15 MG DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ SU 10 x 1 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Roteas 15 mg plėvele dengtos tabletės  
edoksabanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Berlin-Chemie (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **30 MG IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės  
edoksabanas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg edoksabano (tozilato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 plėvele dengtų tablečių  
14 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
30 plėvele dengtų tablečių  
56 plėvele dengtos tabletės  
60 plėvele dengtų tablečių  
84 plėvele dengtos tabletės  
90 plėvele dengtų tablečių  
98 plėvele dengtos tabletės  
100 plėvele dengtų tablečių  
10 x 1 plėvele dengtų tablečių  
50 x 1 plėvele dengtų tablečių  
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)**

EU/1/16/1152/003	10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/004	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/005	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1152/006	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/007	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1152/008	60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/009	84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1152/010	90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/011	98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1152/012	100 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/013	10 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/014	50 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/015	100 x 1 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Roteas 30 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**30 MG 10 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės  
edoksabanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Berlin-Chemie (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**30 MG 14 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės  
edoksabanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Berlin-Chemie (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

P., A., T., K., Pn., Š., S.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**30 MG DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ SU 10 x 1 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės  
edoksabanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Berlin-Chemie (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS****30 MG DTPE BUTELIUKO IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės  
edoksabanas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg edoksabano (tozilato pavidalu).

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1152/029 90 plėvele dengtų tablečių (DTPE buteliukas)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas (taikoma tik buteliuko etiketei)

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Roteas 30 mg (taikoma tik išorinei dėžutei, netaikoma buteliuko etiketei)

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi (taikoma tik išorinei dėžutei, netaikoma buteliuko etiketei)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC (taikoma tik išorinei dėžutei, netaikoma buteliuko etiketei)  
SN (taikoma tik išorinei dėžutei, netaikoma buteliuko etiketei)  
NN (taikoma tik išorinei dėžutei, netaikoma buteliuko etiketei)

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **60 MG IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės  
edoksabanas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg edoksabano (tozilato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 plėvele dengtų tablečių  
14 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
30 plėvele dengtų tablečių  
56 plėvele dengtos tabletės  
60 plėvele dengtų tablečių  
84 plėvele dengtos tabletės  
90 plėvele dengtų tablečių  
98 plėvele dengtos tabletės  
100 plėvele dengtų tablečių  
10 x 1 plėvele dengtų tablečių  
50 x 1 plėvele dengtų tablečių  
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)**

EU/1/16/1152/016	10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/017	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/018	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1152/019	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/020	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1152/021	60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/022	84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1152/023	90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/024	98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1152/025	100 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/026	10 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/027	50 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1152/028	100 x 1 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Roteas 60 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**60 MG 10 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės  
edoksabanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Berlin-Chemie (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**60 MG 14 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės  
edoksabanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Berlin-Chemie (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

P., A., T., K., Pn., Š., S.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**60 MG DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ SU 10 x 1 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės  
edoksabanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Berlin-Chemie (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS****60 MG DTPE BUTELIUKO IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės  
edoksabanas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg edoksabano (tozilato pavidalu).

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1152/030 90 plėvele dengtų tablečių (DTPE buteliukas)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas (taikoma tik buteliuko etiketei)

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Roteas 60 mg (taikoma tik išorinei dėžutei, netaikoma buteliuko etiketei)

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi (taikoma tik išorinei dėžutei, netaikoma buteliuko etiketei)

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC (taikoma tik išorinei dėžutei, netaikoma buteliuko etiketei)  
SN (taikoma tik išorinei dėžutei, netaikoma buteliuko etiketei)  
NN (taikoma tik išorinei dėžutei, netaikoma buteliuko etiketei)

## PACIENTO ATMINTINĖ

### PACIENTO ATMINTINĖ

#### Roteas

plėvele dengtos tabletės  
edoksabanas

Visada turėkite šią atmintinę su savimi.

Pateikite ją savo sveikatos priežiūros specialistui, vaistininkui, chirurgui arba odontologui prieš taikant bet kokią medicininį gydymą ar intervenciją.

### PACIENTO INFORMACIJA

Paciento vardas, pavardė:

Gimimo data:

Prireikus neatidėliotinos pagalbos, prašome kreiptis:

Vardas, pavardė:

Tel. Nr.:

### GYDYMO INFORMACIJA

(Pildo gydytojas)

Roteas skirtas vartoti kartą per parą po        mg

Gydymas pradėtas:     /        (MMMM-mm)

Kraujo tipas:

Kiti vaistai / sąlygos:

### PREPARATĄ SKIRIANČIO ASMENS INFORMACIJA

Prireikus daugiau informacijos arba neatidėliotinos pagalbos, prašome kreiptis:

Gydytojo vardas, pavardė:

Tel. Nr., antspaudas:

Gydytojo parašas:

### INFORMACIJA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS

- Roteas yra geriamasis antikoaguliantas, Xa faktoriaus inhibitorius.
- Kai reikalinga invazinė procedūra, reikia nutraukti Roteas vartojimą iki procedūros likus mažiausiai 24 valandoms ir imtis atitinkamų atsargumo priemonių.
- Roteas gali padidinti kraujavimo riziką. Esant kliniškai reikšmingam kraujavimui, nedelsdami nutraukite gydymą.

- Krešėjimo tyrimai, pvz., tarptautinis normalizuotas santykis (TNS), protrombino laikas (PL) arba aktyvintas dalinis tromboplastino laikas (aDTL), nėra tinkama Roteas poveikio vertinimo priemonė. Tačiau kalibruotas antifaktoriaus Xa aktyvumo tyrimas gali padėti priimti klinikinius sprendimus.

Daugiau informacijos pateikiama preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Berlin-Chemie [LOGOTIPAS]

## APIE JŪSŲ GYDYMĄ

Jums buvo skirtas antikoaguliantas Roteas, kuris skystina kraują ir padeda išvengti kraujo krešulių. Svarbu, kad vartotumėte vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas.

- Jeigu praleidote dozę, pavartokite ją nedelsiant, kitą dieną toliau vartokite preparatą kaip paprastai; tą pačią dieną nevartokite dvigubos skirtos dozės.
- Nepradėkite vartoti kitų vaistų (įskaitant paroduodamus be recepto), nepasitarę su gydytoju.
- Nenustokite vartoti Roteas nepasitarę su gydytoju, nes tai gali padidinti kraujo krešulio susidarymo riziką.
- Prašome perskaityti paciento informacinį lapelį, pateikiamą kiekvienoje Roteas pakuotėje.

## KADA REIKIA KREIPTIS MEDICININĖS PAGALBOS

### KRAUJAVIMO RIZIKA

Vartojant antikoaguliantą, pvz., Roteas, gali padidėti kraujavimo rizika. Todėl svarbu žinoti galimus kraujavimo požymius bei simptomus ir **nedelsiant** kreiptis į gydytoją, jeigu pasireiškė bent viena iš šių būklių:

- kraujosruvos arba kraujavimas po oda;
- kraujas šlapime;
- kosėjimas krauju;
- vėmimas krauju arba turiniu, kuris atrodo kaip malta kava;
- kraujavimas iš nosies arba pjautinės žaizdos, kurių kraujavimo ilgai nepavyksta sustabdyti;
- dervos spalvos išmatos;
- galvos sukimasis arba staigus galvos skausmas;
- nepaaiškinamas nuovargis;
- nenormalus kraujavimas iš makšties, įskaitant gausesnę ar ilgesnę kraujavimą menstruacijų metu.

Jeigu Jums pasireiškė bet kokių neįprastų simptomų, kreipkitės į gydytoją.

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Roteas 15 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės**  
edoksabanas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikta Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Roteas ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Roteas
3. Kaip vartoti Roteas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Roteas
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

## 1. Kas yra Roteas ir kam jis vartojamas

Roteas sudėtyje yra veikliosios medžiagos edoksabano, kuri priklauso antikoaguliantais vadinamų vaistų grupei. Šis vaistas blokuoja Xa faktoriaus, kuris yra svarbus kraujo krešėjimo veiksnys, aktyvumą ir tokiu būdu padeda apsisaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo.

Roteas vartojamas suaugusiesiems:

- **kad nesusiformuotų kraujo krešuliai smegenyse (insulto) ir kitų kūno vietų kraujagyslėse profilaktikai**, jeigu Jums yra nereguliaraus širdies ritmo forma, vadinama su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, ir bent vienas papildomas rizikos veiksnys, pvz., širdies nepakankamumas, anksčiau buvęs insultas arba aukštas kraujospūdis;
- **kraujo krešuliams kojų venose (giliųjų venų trombozei) bei plaučių kraujagyslėse (plaučių embolijai) gydyti ir apsaugoti, kad vėl nesusidarytų kraujo krešulių** kojose ir (arba) plaučiuose.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Roteas

### Roteas vartoti negalima

- jeigu yra alergija edoksabanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu stipriai kraujuojate;
- jeigu Jums yra liga arba būklė, dėl kurios padidėja stipraus kraujavimo rizika (pvz., skrandžio opa, galvos smegenų pažeidimas arba kraujavimas į smegenis arba neseniai atlikta chirurginė smegenų arba akių operacija);
- jeigu vartojate kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (pvz., varfarino, dabigatrano, rivaroksabano, apiksabano arba heparino), išskyrus atvejus, kai keičiamas nuo kraujo krešulių apsaugantis gydymas arba kai per venos ar arterijos kateterį Jums leidžiama heparino, kad šis kateteris išliktų pralaidus;
- jeigu sergate kepenų liga ir todėl gali būti padidėjusi kraujavimo rizika;
- jeigu Jums yra nekontroliuojamas didelis kraujospūdis;
- jeigu esate nėščia arba žindote.

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Roteas,

- jeigu Jums yra padidėjusi kraujavimo rizika, kuri galima, jeigu Jums yra bent viena iš šių būklių:
  - galutinės stadijos inkstų liga arba jeigu Jums taikoma dializė;
  - sunki kepenų liga;
  - kraujavimo sutrikimai;
  - akių dugno kraujagyslių sutrikimas (retinopatija);
  - neseniai pasireiškęs kraujavimas į smegenis (intrakranijinis arba intracerebrinis kraujavimas);
  - smegenų arba stuburo kraujagyslių sutrikimai;
- jeigu Jums įstatytas mechaninis širdies vožtuvas.

Roteas 15 mg reikia vartoti tik tada, kai keičiamas gydymas Roteas 30 mg gydymu vitamino K antagonistu (pvz., varfarinu) (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Roteas“).

Vartojant Roteas, atsargumo priemonių reikia,

- jeigu žinote, kad sergate liga, vadinama antifosfolipidiniu sindromu (imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai savo gydytojui, kuris nuspręs, ar reikės keisti jums taikomą gydymą.

Jeigu Jums reikia atlikti operaciją,

- labai svarbu Roteas vartoti prieš ir po operacijos, tiksliai tuo laiku, kaip pasakė Jūsų gydytojas. Jei įmanoma, Roteas vartojimą reikia nutraukti likus mažiausiai 24 valandoms iki operacijos. Gydytojas nustatys, kada vėl reikia pradėti vartoti Roteas. Ypatingais atvejais gydytojas Jums patars dėl Roteas vartojimo.

## **Vaikams ir paaugliams**

Roteas nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams. Informacijos apie vaisto vartojimą vaikams ir paaugliams nėra.

## **Kiti vaistai ir Roteas**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

*Jei vartojate:*

- kai kurių vaistų nuo grybelinės infekcijos (pvz., ketokonazolo);
- vaistų nuo širdies ritmo sutrikimo (pvz., dronedarono, chinidino, verapamilio);
- kitų vaistų, skirtų kraujo krešėjimui mažinti (pvz., heparino, klopidogrelio ar vitamino K antagonistų, tokių kaip varfarinas, acenokumarolis, fenprokumonas arba dabigatranas, rivaroksabanas, apiksabanas);
- antibiotikų (pvz., eritromicino);
- vaistų, skirtų organo atmetimui po transplantacijos išvengti (pvz., ciklosporino);
- vaistų nuo uždegimo ir skausmą malšinančių vaistų (pvz., naprokseno arba acetilsalicilo rūgšties);
- antidepresantų, vadinamų selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais arba serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais.

**Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka**, prieš pradėdami vartoti Roteas, **pasakykite gydytojui**, nes šie vaistai gali didinti Roteas poveikį ir nepageidaujamo kraujavimo tikimybę. Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums Roteas ir ar Jus stebėti.

*Jei vartojate:*

- kai kurių vaistų nuo epilepsijos (pvz., fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio);
- jonažolės, augalinio vaisto, vartojamo nerimui ar lengvai depresijai gydyti;
- rifampicino, antibiotiko.

**Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka**, prieš pradėdami vartoti Roteas, **pasakykite gydytojui**, nes Roteas veiksmingumas gali sumažėti. Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums šį vaistą ir ar Jus stebėti.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, Roteas vartoti negalima. Jeigu yra galimybė, kad galite pastoti, gydymo Roteas metu reikia naudoti patikimas kontracepcijos priemones. Jeigu gydymo Roteas metu pastojote, nedelsdama pasakykite gydytojui, kuris nuspręs, kaip Jus reikia gydyti.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Roteas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

## **3. Kaip vartoti Roteas**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek vaisto vartoti**

Rekomenduojama dozė yra viena **60 mg** tabletė kartą per parą.

- **jeigu Jūsų inkstų veikla sutrikusi**, gydytojas gali sumažinti dozę iki vienos **30 mg** tabletės kartą per parą.
- **jeigu Jūsų kūno svoris yra 60 kg arba mažesnis**, rekomenduojama dozė yra viena **30 mg** tabletė kartą per parą.
- **jeigu gydytojas skyrė vaistų, kurie yra P-gp inhibitoriai**: ciklosporiną, dronedaroną, eritromiciną ar ketokonazolą, rekomenduojama dozė yra viena **30 mg** tabletė kartą per parą.

### **Kaip vartoti tabletes**

Prarykite visą tabletes, pageidautina, užgerdami vandeniu.

Roteas galima vartoti valgio arba ne valgio metu.

Jeigu Jums sunku nuryti visą tabletes, pasitarkite su gydytoju dėl kitų Roteas vartojimo būdų. Prieš pat vartojant tabletes galima susmulkinti ir sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyrė. Jeigu reikia, gydytojas taip pat gali Jums supilti susmulkintą Roteas tabletes per skrandžio zondą.



**Gydytojas gali pakeisti Jūsų gydymą antikoaguliantais, kaip nurodyta toliau.**

*Gydymo vitamino K antagonistais (pvz., varfarinu) keitimas gydymu Roteas*

Nustokite vartoti vitamino K antagonistą (pvz., varfariną). Gydytojas turi atlikti kraujo tyrimus ir nurodys Jums, kada pradėti vartoti Roteas.

*Gydymo ne VKA geriamaisiais antikoaguliantais (dabigatranu, rivaroksabanu ar apiksabanu) keitimas gydymu Roteas*

Nustokite vartoti ankstesnius vaistus (pvz., dabigatraną, rivaroksabaną ar apiksabaną) ir pradėkite vartoti Roteas kitos pagal grafiką numatytos dozės vartojimo metu.

*Gydymo parenteriniais antikoaguliantais (pvz., heparinu) keitimas gydymu Roteas*

Nustokite vartoti antikoaguliantą (pvz., hepariną) ir pradėkite vartoti Roteas kitos pagal grafiką antikoagulianto dozės vartojimo metu.

*Gydymo Roteas keitimas gydymu vitamino K antagonistais (pvz., varfarinu)*

Jeigu šiuo metu vartojate **60 mg Roteas**:

Gydytojas nurodys Jums sumažinti Jūsų Roteas dozę iki vienos 30 mg tabletės kartą per parą ir vartoti ją kartu su vitamino K antagonistu (pvz., varfarinu). Gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus ir nurodys Jums, kada nustoti vartoti Roteas.

Jeigu šiuo metu vartojate **30 mg Roteas (sumažintą dozę)**:

Gydytojas nurodys Jums sumažinti Jūsų Roteas dozę iki vienos 15 mg tabletės kartą per parą ir vartoti ją kartu su vitamino K antagonistu (pvz., varfarinu). Gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus ir nurodys Jums, kada nustoti vartoti Roteas.

*Gydymo Roteas keitimas gydymu ne VKA geriamaisiais antikoaguliantais (dabigatranu, rivaroksabanu ar apiksabanu)*

Nustokite vartoti Roteas ir pradėkite vartoti ne VKA antikoaguliantą (pvz., dabigatraną, rivaroksabaną ar apiksabaną) kitos pagal grafiką Roteas dozės vartojimo metu.

*Gydymo Roteas keitimas gydymu parenteriniais antikoaguliantais (pvz., heparinu)*

Nustokite vartoti Roteas ir pradėkite vartoti parenterinį antikoaguliantą (pvz., hepariną) kitos pagal grafiką Roteas dozės vartojimo metu.

**Pacientai, kuriems atliekama kardioversija**

Jeigu Jums yra sutrikęs širdies ritmas ir jį reikia atstatyti atliekant kardioversija vadinamą procedūrą, vartokite Roteas gydytojo nurodytu metu, kad apsisaugotumėte, jog smegenų ir kitose organizmo kraujagyslėse nesusidarytų kraujo krešulių.

**Ką daryti pavartojus per didelę Roteas dozę?**

Jeigu išgėrėte per daug Roteas tablečių, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pavartojus didesnę Roteas dozę nei rekomenduojama, Jums gali padidėti kraujavimo rizika.

**Pamiršus pavartoti Roteas**

Nedelsdami išgerkite tabletę, tada kitą dieną toliau vartokite po vieną tabletę kartą per parą, kaip įprasta. Negalima tą pačią dieną vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

**Nustojus vartoti Roteas**

Nenustokite vartoti Roteas, nepasitarę su gydytoju, nes Roteas gydo sunkias būkles ir padeda jų išvengti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kaip ir kiti panašūs vaistai (vaistai, mažinantys kraujo krešėjimą), Roteas gali sukelti kraujavimą, kuris gali būti potencialiai pavojingas gyvybei. Kai kuriais atvejais kraujavimas gali nebūti akivaizdus.

Jeigu pasireiškė kraujavimo reiškinys, kuris savaime nesustoja, arba jeigu pasireiškė gausaus kraujavimo požymiai (neįprastas silpnumas, nuovargis, blyškumas, galvos svaigimas, galvos skausmas ar nepaaiškinamas patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Jūsų gydytojas gali nuspręsti Jus atidžiau stebėti arba pakeisti Jūsų vartojamą vaistą.

#### Bendras galimo šalutinio poveikio sąrašas

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- pilvo skausmas;
- nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai;
- kraujavimas iš odos arba po oda;
- anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis);
- kraujavimas iš nosies;
- kraujavimas iš makšties;
- išbėrimas;
- kraujavimas žarnoje;
- kraujavimas iš burnos ir (arba) ryklės;
- kraujas, aptinkamas Jūsų šlapime;
- kraujavimas po sužalojimo (dūrio);
- kraujavimas skrandyje;
- svaigulys;
- pykinimo pojūtis;
- galvos skausmas;
- niežėjimas.

**Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- kraujavimas akyse;
- kraujavimas iš chirurginės žaizdos po operacijos;
- kraujas skrepliuose kosint;
- kraujavimas smegenyse;
- kitų tipų kraujavimas;
- sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje (tai gali veikti krešėjimą);
- alerginė reakcija;
- dilgėlinė.

**Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- kraujavimas raumenyse;
- kraujavimas sąnariuose;
- kraujavimas pilve;
- kraujavimas širdyje;
- kraujavimas kaukolės viduje;
- kraujavimas po chirurginės procedūros;
- alerginis šokas;
- bet kurios kūno dalies patinimas dėl alerginės reakcijos.

## **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Roteas**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir kiekvienos lizdinės plokštelės arba buteliuko po „Tinka iki / EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Roteas sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra edoksabanas (tozilato pavidalu).

#### Roteas 15 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg edoksabano (tozilato pavidalu).

#### Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg edoksabano (tozilato pavidalu).

#### Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 60 mg edoksabano (tozilato pavidalu).

- Pagalbinės medžiagos yra

#### Roteas 15 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės branduolys: manitolis (E421), pregelifikuotas krakmolos, krospovidonas (E1202), hidroksipropilceliuliozė (E463), magnio stearatas (E470b).

Tabletės plėvelė: hipromeliozė (E464), makrogolis (8000), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), karnaubo vaškas, raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172).

#### Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės branduolys: manitolis (E421), pregelifikuotas krakmolos, krospovidonas (E1202), hidroksipropilceliuliozė (E463), magnio stearatas (E470b).

Tabletės plėvelė: hipromeliozė (E464), makrogolis (8000), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), karnaubo vaškas, raudonasis geležies oksidas (E172).

#### Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės branduolys: manitolis (E421), pregelifikuotas krakmolos, krospovidonas (E1202), hidroksipropilceliuliozė (E463), magnio stearatas (E470b).

Tabletės plėvelė: hipromeliozė (E464), makrogolis (8000), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), karnaubo vaškas, geltonasis geležies oksidas (E172).

**Roteas išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Roteas 15 mg plėvele dengtos tabletės yra oranžinės, apvalios (6,7 mm skersmens), vienoje jų pusėje įspausta „DSC L15“.

Jos tiekiamos lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes, kuriose yra 10 plėvele dengtų tablečių, arba dalomosiose lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes, kuriose yra 10 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Roteas 30 mg plėvele dengtos tabletės yra rausvos, apvalios (8,5 mm skersmens), vienoje jų pusėje įspausta „DSC L30“.

Jos tiekiamos lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes, kuriose yra 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ar 100 plėvele dengtų tablečių, arba dalomosiose lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes, kuriose yra 10 x 1, 50 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių, arba buteliukuose, kuriuose yra 90 plėvele dengtų tablečių.

Roteas 60 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, apvalios (10,5 mm skersmens), vienoje jų pusėje įspausta „DSC L60“.

Jos tiekiamos lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes, kuriose yra 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ar 100 plėvele dengtų tablečių, arba dalomosiose lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes, kuriose yra 10 x 1, 50 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių, arba buteliukuose, kuriuose yra 90 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Vokietija

**Gamintojas**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>