

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Roteas 15 mg, pilloli miksija b'rita  
Roteas 30 mg, pilloli miksija b'rita  
Roteas 60 mg, pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Roteas 15 mg, pilloli miksija b'rita

Kull 15 mg pillola miksija b'rita fiha 15 mg ta' edoxaban (bħala tosilate).

Roteas 30 mg, pilloli miksija b'rita

Kull 30 mg pillola miksija b'rita fiha 30 mg ta' edoxaban (bħala tosilate).

Roteas 60 mg, pilloli miksija b'rita

Kull 60 mg pillola miksija b'rita fiha 60 mg ta' edoxaban (bħala tosilate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita tondi, ta' lewn oranġjo (dijametru ta' 6.7 mm) imnaqqxa b'"DSC L15".

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita tondi, ta' lewn roża (dijametru ta' 8.5 mm) imnaqqxa b'"DSC L30".

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita tondi, ta' lewn isfar (dijametru ta' 10.5 mm) imnaqqxa b'"DSC L60".

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Roteas huwa indikat għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'fibrillazzjoni tal-atrju mhux valvulari (NVAF) u b'fattur ta' riskju wieħed jew aktar bħal insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, pressjoni għolja, età ta'  $\geq 75$  sena, dijabete mellitus, puplesija jew attakk iskemiku għal żmien qasir (TIA) li jkunu graw qabel.

Roteas huwa indikat għat-trattament ta' trombożi tal-vini profondi (deep vein thrombosis, DVT) u emboliżmu pulmonari (pulmonary embolism, PE), u għall-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti (ara sezzjoni 4.4 għal pazjenti b'PE emodinamikament instabbli).

## 4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jinghata

### Požologija

#### *Il-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku*

Id-doża rakkomandata hija ta' 60 mg ta' edoxaban darba kuljum.

It-terapija b'edoxaban f'pazjenti b'NVAF għandha titkompla fit-tul.

#### *Trattament ta' DVT, trattament ta' PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti (VTE)*

Id-doża rakkomandata hija ta' 60 mg ta' edoxaban darba kuljum wara l-użu inizjali ta' antikoagulant parenterali għal mill-inqas 5 ijiem (ara sezzjoni 5.1). Edoxaban u antikoagulant parenterali inizjali m'għandhomx jinghataw fl-istess ħin.

It-tul ta' żmien tat-terapija għall-kura ta' DVT u PE (tromboemboliżmu venuż (VTE)), u l-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti għandu jiġi individwalizzat wara evalwazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju tat-trattament kontra r-riskju ta' ħruġ ta' demm (ara sezzjoni 4.4). It-tul qasir ta' żmien tat-terapija (mill-inqas 3 xhur) għandu jiġi bbażat fuq fatturi ta' riskju temporanji (eż. operazzjoni riċenti, trawma, immobilizzazzjoni) u intervalli itwal ta' żmien għandhom jiġu bbażati fuq fatturi ta' riskju permanenti jew PE jew DVT idjopatika.

Għal NVAF u VTE, id-doża rakkomandata hija ta' 30 mg ta' edoxaban darba kuljum f'pazjenti b'wieħed jew aktar mill-fatturi kliniċi li ġejjin:

- Indeboliment moderat jew sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina (CrCl) ta' 15 - 50 mL/min)
- Piż baxx tal-ġisem ta'  $\leq 60$  kg
- L-użu fl-istess ħin tal-inibituri ta' P-glikoproteina (P-gp) li ġejjin: ciclosporin, dronedarone, erythromycin, jew ketoconazole.

**Tabella 1: Sommarju ta' požologija f'Pazjenti b'NVAF u VTE (DVT u PE)**

Sommarju tal-gwida għad-dożaġġ		
Doża rakkomandata		60 mg edoxaban darba kuljum
Rakkomandazzjoni tad-doża għal pazjenti b'fattur kliniku wieħed jew aktar minn dawn li ġejjin:		
Indeboliment tal-kliwi	<i>Moderat jew sever (CrCl 15 – 50 mL/min)</i>	30 mg edoxaban darba kuljum
Piż baxx tal-ġisem	$\leq 60$ kg	
Inibituri ta' P-gp	<i>Ciclosporin, dronedarone, erythromycin, ketoconazole</i>	

#### *Doża maqbuża*

Jekk tinqabeż doża ta' edoxaban, id-doża għandha tittiehed immedjatament u mbagħad titkompla l-għada bit-teħid ta' darba kuljum kif rakkomandat. Il-pazjent m'għandux jieħu d-doppju tad-doża preskritta fl-istess jum biex ipatti għad-doża li jkun nesa jieħu.

*Kif taqleb għal u minn edoxaban*

Il-kontinwazzjoni ta' terapija b'antikoagulanti hi importanti f'pazjenti b'NVAF u VTE. Jista' jkun hemm sitwazzjonijiet li jiġġustifikaw bidla fit-terapija b'antikoagulanti (Tabella 2).

**Tabella 2: Kif taqleb għall-kura tal-antikoagulant f'NVAF u VTE (DVT u PE)**

<b>Kif taqleb għal edoxaban</b>		
<b>Minn</b>	<b>Għal</b>	<b>Rakkomandazzjoni</b>
Antagonist ta' vitamina K (VKA)	Edoxaban	Waqqaf il-VKA u ibda edoxaban meta l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) ikun ta' $\leq 2.5$ .
Antikoagulanti orali ħlief VKA <ul style="list-style-type: none"><li>• dabigatran</li><li>• rivaroxaban</li><li>• apixaban</li></ul>	Edoxaban	Waqqaf dabigatran, rivaroxaban or apixaban u ibda edoxaban fil-ħin tad-doża mhux tal-antikoagulant orali li jkun imiss (ara sezzjoni 5.1).
Antikoagulanti parenterali	Edoxaban	Dawn il-prodotti mediċinali m'għandhomx jingħataw fl-istess ħin. Antikoagulant taħt il-ġilda (i.e. eparina ta' piż molekulari baxx (LMWH), fondaparinux): Waqqaf l-antikoagulant taħt il-ġilda u ibda edoxaban fil-ħin tad-doża skedata li jkun imiss tal-antikoagulant taħt il-ġilda.
		Eparina mhux frazzjonata ġol-vini (UFH - unfractionated heparin): Waqqaf l-infużjoni u ibda edoxaban 4 sigħat wara.

Kif taqleb minn edoxaban		
Minn	Għal	Rakkomandazzjoni
Edoxaban	VKA	<p>Hemm il-potenzjal għal antikoagulazzjoni inadegwata matul it-transizzjoni minn edoxaban għal VKA. Antikoagulazzjoni kontinwa adegwata għandha tiġi żgurata matul kwalunkwe transizzjoni għal antikoagulant alternattiv.</p> <p><i>Għażla orali:</i> Għal pazjenti li bħalissa qegħdin fuq doża ta' 60 mg, agħti doża ta' edoxaban ta' 30 mg darba kuljum flimkien ma' doża adattata ta' VKA.</p> <p>Għal pazjenti li bħalissa qegħdin fuq doża ta' 30 mg (għal wiehed jew aktar mill-fatturi kliniċi li ġejjin: indeboliment tal-kliwi minn moderat sa sever (CrCl 15 – 50 mL/min), piż baxx tal-ġisem, jew l-użu ma' ċerti inibituri ta' P-gp), agħti doża ta' edoxaban ta' 15 mg darba kuljum flimkien ma' doża adattata ta' VKA.</p> <p>Il-pazjenti m'għandhomx jieħdu doża għolja tal-bidu ta' VKA sabiex jiksbu INR stabbli fil-pront ta' bejn 2 u 3. Hu rakkomandat li jikkunsidraw id-doża ta' manteniment ta' VKA u jekk il-pazjent qabel kien qed jieħu VKA, jew biex jużaw algoritmu tal-kura b'VKA xprunata minn INR valida, skont il-prattika lokali.</p> <p>Ġaladarba jinkiseb INR ta' <math>\geq 2.0</math>, edoxaban għandu jitwaqqaf. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (85%) għandhom ikunu kapaci li jiksbu INR ta' <math>\geq 2.0</math> fi żmien 14-il jum mill-ġhoti fl-istess hin ta' edoxaban u VKA. Wara 14-il jum, hu rakkomandat li edoxaban jitwaqqaf u l-VKA jkompli jkun ittitrat biex tinkiseb INR ta' bejn 2 u 3.</p> <p>Hu rakkomandat li matul l-ewwel 14-il jum ta' terapija li tingħata fl-istess hin, l-INR titkejjel mill-inqas 3 darbiet eżatt qabel ma tittiehed id-doża ta' kuljum ta' edoxaban biex timminimizza l-influenza ta' edoxaban fuq il-kejl ta' INR. edoxaban u VKA fl-istess hin jistgħu jżidu l-INR wara edoxaban b'sa 46%.</p> <p><i>Għażla parenterali:</i> Waqqaf it-teħid ta' edoxaban u agħti antikoagulant parenterali u VKA fil-hin tad-doża skedata ta' edoxaban li jkun imiss. Ġaladarba jinkiseb INR stabbli ta' <math>\geq 2.0</math>, l-antikoagulant parenterali għandu jitwaqqaf u l-VKA jitkompli.</p>

Kif taqleb minn edoxaban		
Minn	Għal	Rakkomandazzjoni
Edoxaban	Antikoagulanti orali ħlief VKA	Waqqaf it-teħid ta' edoxaban u ibda l-antikoagulant mhux VKA fil-ħin tad-doża skedata ta' edoxaban li jkun imiss.
Edoxaban	Antikoagulanti parenterali	Dawn il-prodotti mediċinali m'għandhomx jingħataw fl-istess ħin. Waqqaf it-teħid ta' edoxaban u ibda l-antikoagulant parenterali fil-ħin tad-doża skedata ta' edoxaban li jkun imiss.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Popolazzjoni anzjana*

L-ebda tnaqqis fid-doża mhu meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi evalwata fil-pazjenti kollha billi tiġi CrCl qabel tinbida l-kura b'edoxaban biex jiġu esklużi pazjenti b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (i.e. CrCl ta' < 15 mL/min), biex tintuża d-doża korretta ta' edoxaban f'pazjenti bi CrCl ta' 15 – 50 mL/min (30 mg darba kuljum), f'pazjenti bi CrCl ta' > 50 mL/min (60 mg darba kuljum) u meta tkun trid tittiehed deċiżjoni dwar l-użu ta' edoxaban f'pazjenti b'żieda fi CrCl (ara sezzjoni 4.4).

Il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi evalwata wkoll meta tiġi ssuspettata bidla fil-funzjoni tal-kliwi matul il-kura (eż. ipovolemija, deidratazzjoni, u f'każ tal-użu fl-istess ħin ta' ċerti prodotti mediċinali).

Il-metodu li intuża biex saret stima tal-funzjoni tal-kliwi (CrCl f'mL/min) matul l-iżvilupp kliniku ta' edoxaban kien il-metodu Cockcroft-Gault. Il-formula hi kif ġej:

- Għal kreatinina f'µmol/L:

$$\frac{1.23 \times (140\text{-età [snin]}) \times \text{piż [kg]} \times (0.85 \text{ jekk mara})}{\text{kreatinina fis-serum [µmol/L]}}$$

- Għal kreatinina f'mg/dL:

$$\frac{(140\text{-età [snin]}) \times \text{piż [kg]} \times (0.85 \text{ jekk mara})}{72 \times \text{kreatinina fis-serum [mg/dL]}}$$

Dan il-metodu hu rakkomandat meta tiġi evalwata l-CrCl tal-pazjenti qabel il-kura u matul il-kura b'edoxaban.

F'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliwi (CrCl > 50 – 80 mL/min), id-doża rakkomandata hija ta' 60 mg ta' edoxaban darba kuljum.

F'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi (CrCl > 15 – 50 mL/min), id-doża rakkomandata hija ta' 30 mg ta' edoxaban darba kuljum (ara sezzjoni 5.2).

F'pazjenti b'mard tal-kliwi li jkun fl-aħħar stadju (end stage renal disease, ESRD) (CrCl < 15 mL/min) jew fuq id-dijalisi, l-użu ta' edoxaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Edoxaban huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard epatiku assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada ta' rilevanza klinika (ara sezzjoni 4.3).

F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied edoxaban mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif sa moderat, id-doża rakkomandata hija ta' 60 mg ta' edoxaban darba kuljum (ara sezzjoni 5.2). Edoxaban għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment hafif sa moderat tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'enzimi tal-fwied għoljin (alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate transaminase (AST) >2 x limitu massimu tan-normal (upper limit of normal, (ULN)) jew bilirubina totali ta'  $\geq 1.5$  x ULN għew esklużi fl-istudji kliniċi. Għalhekk, edoxaban għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Qabel jinbeda edoxaban, għandu jitwettaq ittestjar tal-funzjoni tal-fwied.

#### *Piż tal-ġisem*

F'pazjenti b'piż tal-ġisem ta'  $\leq 60$  kg, id-doża rakkomandata hija ta' 30 mg ta' edoxaban darba kuljum (ara sezzjoni 5.2).

#### *Sess tal-persuna*

L-ebda tnaqqis fid-doża mhu meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

#### *L-użu fl-istess ħin ta' Roteas ma' inibituri ta' P-glikoproteina (P-gp)*

F'pazjenti li jkunu qed jieħdu Roteas u l-inibituri ta' P-gp li ġejjin fl-istess ħin: ciclosporin, dronedarone, erythromycin, jew ketoconazole, id-doża rakkomandata hija ta' 30 mg ta' Roteas darba kuljum (ara sezzjoni 4.5).

L-ebda tnaqqis fid-doża mhu meħtieġ għall-użu fl-istess ħin ta' amiodarone, quinidine jew verapamil (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ta' Roteas ma' inibituri oħrajn ta' P-gp li jinkludu inibituri tal-protease tal-HIV ma ġiex studjat.

#### *Pazjenti li tkun se ssirilhom kardjoverżjoni*

Roteas jista' jinbeda jew jitkompla f'pazjenti li jistgħu jkunu jeħtieġu kardjoverżjoni. Għal kardjoverżjoni ggwidata permezz ta' ekokardjogramma transoesofageali (TEE, transoesophageal echocardiogram) f'pazjenti li fil-passat ma għew ikkurati b'anitkoagulanti, il-kura b'Roteas għandha tinbeda mill-inqas **sagħtejn** qabel il-kardjoverżjoni biex tiġi żgurata antikoagulazzjoni adegwata (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Il-kardjoverżjoni għandha ssir mhux aktar tard minn 12-il siegħa wara d-doża ta' Roteas fil-jum tal-proċedura.

**Għall-pazjenti kollha li tkun se ssirilhom kardjoverżjoni:** Għandha tintalab konferma qabel il-kardjoverżjoni li l-pazjent ikun ha Roteas kif preskritt. Deċiżjonijiet dwar il-bidu u t-tul tal-kura għandhom isegwu l-linji gwida stabbiliti għal kura permezz ta' antikoagulanti f'pazjenti li tkun qed issirilhom kardjoverżjoni.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' edoxaban fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena ma għew determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Edoxaban jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli shaħ, il-pilloli Roteas jistgħu jitfarrku u jithalltu mal-ilma jew puree tat-tuffieħ u jingħataw b'mod orali immedjatament (ara sezzjoni 5.2).

Inkella, il-pilloli Roteas jistgħu jitfarrku u jiġu sospiżi f'ammont żgħir ta' ilma u jingħataw immedjatament permezz ta' tubu gastriku li wara għandu jiġi mlaħlaħ bl-ilma (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli Roteas imfarrka jkunu stabbli fl-ilma u fil-puree tat-tuffieħ għal sa 4 siegħat.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Emorraġija attiva klinikament sinifikanti.

Mard tal-fwied assoċjat ma' koagulopatija u riskju ta' fsada klinikament relevanti.

Ferita jew kondizzjoni, jekk ikkunsidrati li huma ta' riskju sinifikanti għal emorraġija maġġuri. Dawn jistgħu jinkludu ulċerazzjoni gastro-intestinali kurrenti jew reċenti, il-preżenza ta' neoplazmi malinni f'riskju għoli ta' emorraġija, korriment reċenti fil-moħħ jew fis-sinsla, kirurgija reċenti fil-moħħ, fis-sinsla jew fl-għajnejn, emorraġija reċenti fil-kranju, variċi fl-esofagu magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet arterjovenuzi, aneurizmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri fis-sinsla jew fil-moħħ.

Pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata.

Kura flimkien ma' kwalunkwe sustanza oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demem eż. UFH, LMWH (enoxaparin, dalteparin, eċċ), derivattivi taleparina (fondaparinux, eċċ), sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demem (warfarin, dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, eċċ) hliet f'ċirkustanzi speċifiċi ta' bidla tat-terapija kontra l-koagulazzjoni orali (ara sezzjoni 4.2) jew meta UFH tingħata f'dozi meħtieġa biex jinżamm kateter ċentrali f'vina jew arterja miftuħ (ara sezzjoni 4.5).

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Edoxaban 15 mg mhuwiex indikat bħala monoterapija, għax jista' jirriżulta f'effikaċja mnaqqsa. Hu indikat biss fil-proċess ta' qlib minn edoxaban 30 mg (f'pazjenti b'fatturi kliniku wiehed jew aktar għal zieda fl-esponiment; ara tabella 1) għal VKA, flimkien ma' doża VKA adattata (ara tabella 2, sezzjoni 4.2).

#### Riskju emorraġiku

Edoxaban iżid ir-riskju ta' emorraġija u jista' jikkawża emorraġija serja u potenzjalment fatali. Edoxaban, bħal sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demem, huwa rrakkomandat li jintuża b'kawtela f'pazjenti b'riskju oġġla ta' emorraġija. L-għoti ta' Edoxaban għandu jitwaqqaf jekk isseħħ emorraġija severa (ara sezzjonijiet 4.8 u 4.9).

Fl-istudji kliniċi fsad mill-mukuża (eż. jiġifieri epistassi, gastro-intestinali, mill-apparat ġenitali u tal-awrina) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt kura fit-tul b'edoxaban meta mqabbla ma' kura b'VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar fil-laboratorju tal-emoglobina/ematokrita kif meqjus xieraq, jista' jkun ta' valur biex jiġi osservat fsad li ma jidherx.

Bosta sotto gruppi ta' pazjenti, kif iddettaljat isfel, huma f'riskju miżjud ta' fsada. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati b'attenzjoni għal sinjali u sintomi ta' kumplikazzjonijiet ta' fsada u anemija wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.8). Kwalunkwe waqgħa fl-emoglobina jew fil-pressjoni tad-demem għanha twassal għal tfittxija għal sit ta' fsada.

L-effett antikoagulanti ta' edoxaban ma jistax jiġi monitorjat b'mod affidabbli b'ittestjar standard tal-laboratorju.

Mediċina speċifika li tregġa' lura lill-antikoagulant għal edoxaban mhijiex disponibbli (ara sezzjoni 4.9).

L-emodijalisi ma' tikkontribwixxi b'mod sinifikanti għat-tneħħija ta' edoxaban (ara sezzjoni 5.2).



## Anzjani

L-ghoti flimkien ta' edoxaban ma' acetylsalicylic acid (ASA) f'pazjenti anzjani għandu jintuża b'kawtela minhabba riskju ta' emorragija potenzjalment oġhla (ara sezzjoni 4.5).

## Indeboliment tal-kliewi

Iż-zona taħt il-kurva (AUC) tal-plażma għal individwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif (CrCl > 50 - 80 mL/min), moderat (CrCl 30 - 50 mL/min) u sever (CrCl < 30 mL/min iżda li ma tkunx qed issirilhom dijaliżi) żdiedet b'32%, 74%, u 72%, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2 għal tnaqqis fid-doża).

F'pazjenti b'mard tal-kliewi li jkun fl-aħħar stadju jew fuq id-dijaliżi, l-użu ta' Roteas mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

## Funzjoni tal-kliewi f'NVAF

Ġiet osservata tendenza lejn tnaqqis fl-effikaċja b'żieda fi CrCl għal edoxaban meta mqabbla ma' warfarin mmanigġjat tajjeb (ara sezzjoni 5.1 għal ENGAGE AF-TIMI 48 u dejta addizzjonali minn E314 u ETNA-AF).

Edoxaban għandu jintuża f'pazjenti b'NVAF u CrCl qawwija biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tar-riskju tromboemboliku u emorragiku individwali.

Evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi: Il-CrCl għandha tiġi mmonitorjata fil-bidu tal-kura fil-pazjenti kollha, u wara dan meta jkun klinikament indikat (ara sezzjoni 4.2).

## Indeboliment tal-fwied

Edoxaban huwa kontra-indikat f'pazjenti b'mard tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Edoxaban għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti b'enzimi tal-fwied għoljin (ALT/AST >2 x ULN) jew bilirubina totali ta'  $\geq 1.5$  x ULN għew esklużi fl-istudji kliniċi. Għalhekk, edoxaban għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Qabel jinbeda edoxaban, għandu jitwettaq ittestjar tal-funzjoni tal-fwied. Monitoraġġ perjodiku tal-fwied hu rakkomandat għal pazjenti li jkunu fuq kura b'edoxaban għal aktar minn sena.

## Twaqqif għal operazzjoni u interventi oħrajn

Jekk l-antikoagulazzjoni tkun trid titwaqqaf biex jitnaqqas ir-riskju ta' emorragija fi proċeduri kirurġiċi jew proċeduri oħrajn, edoxaban għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr u preferibbilment mill-inqas 24 siegħa qabel il-proċedura.

Meta tkun se ssir deċiżjoni jekk proċedura għandhiex tiġi ttardjata sa 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' edoxaban, iż-żieda fir-riskju ta' emorragija għandu jintiżen kontra l-urgenza tal-intervent. Edoxaban għandu jinbeda mill-ġdid wara l-proċeduri kirurġiċi jew proċeduri oħrajn hekk kif tkun giet stabbilita emostasi adegwata, u wiehed għandu jinnota li l-hin sal-bidu tal-effett terapewtiku antikoagulanti ta' edoxaban hu ta' bejn siegħa u saġhtejn. Jekk prodotti mediċinali orali ma jkunux jistgħu jittiehdu waqt jew wara intervent kirurġiku, ikkunsidra li tagħti antikoagulant parenterali u mbagħad aqleb għal edoxaban orali darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).

## Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw l-emostazi

L-użu fl-istess hin ta' mediċini li jaffettwaw l-emostasi jista' jżid ir-riskju ta' emorragija. Dawn jinkludu ASA, inibituri tal-plejtlits P2Y<sub>12</sub>, mediċini antitrombotiċi oħrajn, terapija fibrinolitika,

inibituri selettivi ta' assorbiment mill-ġdid ta' serotonina (SSRIs, *selective serotonin reuptake inhibitors*) jew inibituri ta' assorbiment mill-ġdid ta' serotonina norepinefrina (SNRIs, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*), u mediċini mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs) kronika (ara sezzjoni 4.5).

#### Valvoli prostetiċi tal-qalb u stenożi mitrali moderata sa severa

Edoxaban ma ġiex studjat f'pazjenti b'valvoli mekkaniċi tal-qalb, f'pazjenti matul l-ewwel 3 xhur wara l-impjantazzjoni ta' valvola bijoproestetika tal-qalb, bi jew mingħajr fibrillazzjoni atrijali, jew f'pazjenti bi stenożi mitrali minn moderata sa severa. Għalhekk, l-użu ta' edoxaban mhuwiex rakkomandat f'dawn il-pazjenti.

#### Pazjenti b'PE emodinamikament instabbli jew pazjenti li jeħtieġu trombolisi jew embolektomija pulmonari

Edoxaban mhuwiex rakkomandat bħala alternattiva għal UFH f'pazjenti b'emboliżmu pulmonari li huma emodinamikament instabbli jew li jistgħu jirċievu trombolisi jew embolektomija pulmonari billi s-sigurtà u l-effikaċja ta' edoxaban ma ġewx stabbiliti f'dawn is-sitwazzjonijiet kliniċi.

#### Pazjenti b'kanċer attiv

L-effikaċja u s-sigurtà ta' edoxaban fil-kura u/jew il-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti b'kanċer ma ġewx determinati s'issa.

#### Pazjenti bis-sindrome antifosfolipid

Antikoagulanti orali b'azzjoni diretta (DOACs) inkluż edoxaban mhumiex rakkomandati għal pazjenti bi storja ta' trombozi li huma dijanjostikati bis-sindrome antifosfolipid. B'mod partikolari għal pazjenti li huma tripli pożittivi (għal antikoagulanti ta' lupus, antikorpi ta' antikardjolipin u antikorpi ta' kontra l-beta 2-glikoproteina I), il-kura b'DOACs tista' tiġi assoċjata ma' rati miżjuda ta' avvenimenti trombotiċi rikorrenti meta mqabbla mat-terapija b'antagonist ta' vitamina K.

#### Parametri tal-koagulazzjoni fil-laboratorju

Għalkemm trattament b'edoxaban ma teħtieġx monitoraġġ ta' rutina tal-espożizzjoni, l-effett fuq l-antikoagulazzjoni jista' jiġi stmat permezz ta' eżami anti-Fattur Xa (anti-FXa) kwantitattiv kkalibrat li jista' jgħin biex joffri informazzjoni f'deċiżjonijiet kliniċi f'sitwazzjonijiet partikulari bħal e.ż. doża eċċessiva u kirurgija ta' emerġenza (ara wkoll sezzjoni 5.2).

Edoxaban itawwal testijiet standard tat-tagħqid ta' demm bħal ħin ta' protrombin (PT), INR, u l-ħin ta' tromboplastin parzjali attiv (aPTT) bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' Fattur Xa (FXa). Tibdiliet osservati fit-testijiet tal-għaqid fid-doża terapewtika mistennija huma żgħar u soġġetti għal grad għoli ta' varjabbiltà, u mhux utli fil-monitoraġġ tal-effett tal-antikoagulazzjoni ta' edoxaban.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Edoxaban jiġi fil-biċċa l-kbira tiegħu assorbit fil-parti ta' fuq tal-passaġġ gastrointestinali (GI). Għaldaqstant, mediċini jew kundizzjonijiet ta' mard li jżidu t-tbattil gastriku u l-moviment spontanju tal-imsaren, għandhom il-possibbiltà li jnaqqsu t-tahlil u l-assorbiment ta' edoxaban.

#### Inibituri ta' P-gp

Edoxaban hu sottostrat għat-trasportatur tal-effluss P-gp. Fi studji farmakokinetiċi (PK), l-għoti fl-istess ħin ta' edoxaban mal-inibituri ta' P-gp ciclosporin, dronedarone, erythromycin, ketoconazole, quinidine, jew verapamil irriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' edoxaban fil-plażma. L-użu fl-istess ħin ta' edoxaban ma' ciclosporin, dronedarone, erythromycin, jew ketoconazole, jeħtieġ

tnaqqis fid-doża għal 30 mg darba kuljum. L-użu fl-istess hin ta' edoxaban ma' quinidine, verapamil, jew amiodarone m'għandux bżonn ta' tnaqqis fid-doża bbażat fuq dejta klinika (ara sezzjoni 4.2). L-użu ta' edoxaban ma' inibituri oħrajn ta' P-gp li jinkludu inibituri tal-protease tal-virus tal-immunodeficijenza umana (human immunodeficiency virus, HIV) ma' għiex studjat.

Edoxaban 30 mg darba kuljum irid jingħata waqt l-użu fl-istess hin mal-inibituri ta' P-gp li għejjin:

- *Ciclosporin*: L-għoti fl-istess hin ta' doża waħda ta' ciclosporin 500 mg ma' doża waħda ta' edoxaban 60 mg, zied l-AUC u l-koncentrazzjoni massima fis-serum ( $C_{max}$ ) ta' edoxaban b'73% u 74%, rispettivament.
- *Dronedarone*: Dronedarone 400 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem ma' doża waħda fl-istess hin ta' edoxaban 60 mg f'jum 5, zied l-AUC u s- $C_{max}$  ta' edoxaban b'85% u 46%, rispettivament.
- *Erythromycin*: Erythromycin 500 mg erba' darbiet kuljum għal 8 ijiem ma' doża waħda fl-istess hin ta' edoxaban 60 mg f'jum 7, zied l-AUC u s- $C_{max}$  ta' edoxaban b'85% u 68%, rispettivament.
- *Ketoconazole*: Ketoconazole 400 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem ma' doża waħda fl-istess hin ta' edoxaban 60 mg f'jum 4, zied l-AUC u s- $C_{max}$  ta' edoxaban b'87% u 89%, rispettivament.

Edoxaban 60 mg darba kuljum hu rakkomandat waqt l-użu fl-istess hin mal-inibituri ta' P-gp li għejjin:

- *Quinidine*: Quinidine 300 mg darba kuljum f'jiem 1 u 4 u tliet darbiet kuljum f'jiem 2 u 3, ma' doża waħda fl-istess hin ta' edoxaban 60 mg f'jum 3, zied l-AUC ta' edoxaban fuq perjodu ta' 24 siegħa b'77% u s- $C_{max}$  b'85%, rispettivament.
- *Verapamil*: Verapamil 240 mg darba kuljum għal 11-il jum ma' doża waħda fl-istess hin ta' edoxaban 60 mg f'jum 10, zied l-AUC u s- $C_{max}$  ta' edoxaban b'madwar 53%.
- *Amiodarone*: L-għoti flimkien ta' amiodarone 400 mg darba kuljum ma' edoxaban 60 mg darba kuljum zied l-AUC b'40% u s- $C_{max}$  b'66%. Dan ma' għiex ikkunsidrat li kien klinikament rilevanti. Fl-istudju ENGAGE AF-TIMI 48 f'individwi b'NVAF, ir-rizultati tal-effikaċja u s-sigurtà kienu simili għal individwi bi u mingħajr l-użu ta' amiodarone fl-istess hin.

### Indutturi ta' P-gp

L-għoti ta' edoxaban flimkien mal-induttur ta' P-gp rifampicin wassal għal tnaqqis fl-AUC medja ta' edoxaban u half-life imqassra, bi tnaqqis possibbli fl-effetti farmakodinamiċi tiegħu. L-użu ta' edoxaban flimkien ma' indutturi oħrajn ta' P-gp (eż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John's Wort) jista' jwassal għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' edoxaban fil-plażma. Edoxaban għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' indutturi ta' P-gp.

### Sottostrati ta' P-gp

*Digoxin*: Edoxaban 60 mg darba kuljum f'jiem 1 sa 14 mal-għoti flimkien ta' dozi multipli ta' digoxin 0.25 mg darbtejn kuljum (jiem 8 u 9) u 0.25 mg darba kuljum (jiem 10 sa 14) zied is- $C_{max}$  ta' edoxaban b'17%, mingħajr l-ebda effett sinifikanti fuq l-AUC jew tnehhija mill-kliwi fl-istat fiss. Meta l-effetti ta' edoxaban fuq il-PK ta' digoxin għew eżaminati wkoll, is- $C_{max}$  ta' digoxin żdiedet b'madwar 28% u l-AUC b'7%. Dan ma' kienx ikkunsidrat li hu klinikament rilevanti. L-ebda tibdil fid-doża mhu meħtieġ meta edoxaban jingħata ma' digoxin.

### Antikoagulanti, antiplejtlits, NSAIDs u SSRIs/SNRIs

*Antikoagulanti*: L-għoti flimkien ta' edoxaban ma' antikoagulanti oħrajn hu kontraindikant minhabba ż-żieda fir-riskju ta' emorragija (ara sezzjoni 4.3).

*ASA*: L-għoti flimkien ta' ASA (100 mg jew 325 mg) u edoxaban zied il-hin ta' emorragija meta mqabbel ma' xi waħda minn dawn iż-żewġ mediċini waħidhom. L-għoti flimkien ta' doża għolja ta' ASA (325 mg) zied is- $C_{max}$  u l-AUC fl-istat fiss ta' edoxaban b'35% u 32%, rispettivament. L-użu

kroniku fl-istess ta' hin ta' doża għolja ta' ASA (325 mg) ma' edoxaban mhuwiex rakkomandat. L-għoti fl-istess hin ta' doži oghla minn 100 mg ASA għandu jitwettaq biss taht superviżjoni medika.

Fl-istudji kliniċi, l-użu fl-istess hin ta' ASA (doża baxxa ta'  $\leq 100$  mg/jum), mediċini oħrajn kontra l-plejtlits, u thienopyridines kienu permessi, u rriżultaw f'żieda ta' madwar darbtejn f'emorraġija maġġuri meta mqabbla mal-ebda użu fl-istess hin, għalkemm fi grad simili fil-gruppi ta' edoxaban u warfarin (ara sezzjoni 4.4). L-għoti flimkien ta' doża baxxa ta' ASA ( $\leq 100$  mg) ma affettwax l-esponiment massimu jew l-esponiment totali ta' edoxaban kemm wara doża waħda kif ukoll fl-istat fiss.

Edoxaban jista' jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' ASA ( $\leq 100$  mg/jum).

*Inibituri tal-plejtlits:* F'ENGAGE AF-TIMI 48, l-użu fl-istess hin ta' monoterapija b'thienopyridines (eż. clopidogrel), kien permess u rriżulta f'żieda klinikament rilevanti f'emorraġija, għalkemm b'riskju iktar baxx ta' emorraġija fuq edoxaban meta mqabbel ma' warfarin (ara sezzjoni 4.4).

Hemm esperjenza limitata hafna dwar l-użu ta' edoxaban ma' terapija doppja kontra l-plejtlits jew mediċini fibrinolitici.

*NSAIDs:* L-għoti flimkien ta' naproxen and edoxaban zied il-hin ta' emorraġija meta mqabbel ma' xi waħda minn dawn iż-żewġ mediċini waħidhom. Naproxen ma kellu l-ebda effett fuq is- $C_{max}$  u l-AUC ta' edoxaban. Fl-istudji kliniċi, l-għoti flimkien ta' NSAIDs irriżulta f'żieda klinikament rilevanti ta' emorraġija. L-użu kroniku ta' NSAIDs ma' edoxaban mhuwiex rakkomandat.

*SSRIs/SNRIs:* Bhal b'antikoagulanti oħra tista' teżisti l-possibbiltà li l-pazjenti jkunu f'riskju akbar ta' fsada f'każ ta' użu konkomitanti ma' SSRIs jew SNRIs minhabba l-effett irrapportat tagħhom fuq il-pjastrini (ara sezzjoni 4.4).

#### L-effett ta' edoxaban fuq prodotti mediċinali oħrajn

Edoxaban zied is- $C_{max}$  ta' digoxin mogħti fl-istess hin bi b'28%; madankollu, l-AUC ma gietx affettwata. Edoxaban ma kellu l-ebda effett fuq is- $C_{max}$  u l-AUC ta' quinidine.

Edoxaban naqqas is- $C_{max}$  u l-AUC ta' verapamil mogħti fl-istess hin b'14% u 16%, rispettivament.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jevitaw li joħorġu tqal matul il-kura b'edoxaban.

### Tqala

Is-sigurtà u effikaċja ta' edoxaban ma ġewx determinati f'nisa tqal. Studji fl-annimali wrew effett ta' tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-potenzjal għal tossiċità riproduttiva, ir-riskju intrinsiku ta' emorraġija u l-evidenza li edoxaban jgħaddi mill-plaċenta, Roteas huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

### Treddigh

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' edoxaban ma ġewx determinati f'nisa li kienu qed iredgħu. Dejta mill-annimali tindika li edoxaban jitnixxa fil-halib tas-sider. Għalhekk, Roteas huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titwaqqafx/tastjieni mit-terapija.

### Fertilità

Ma saru l-ebda studji speċifiċi b'edoxaban fil-bnedmin biex jevalwaw l-effetti fuq il-fertilità. Fi studju fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa fil-firien, ma ġew osservati l-ebda effetti (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Roteas m'ghandu l-ebda effett jew fit li xejn ghandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' edoxaban huwa bbażat fuq żewġ studji ta' Fażi 3 (21,105 pazjenti b'NVAF u 8,292 pazjent b'VTE (DVT u PE)), u minn esperjenza ta' wara l-awtorizzazzjoni.

L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati marbuta mat-trattament b'edoxaban huma epistassi (7.7%), ematurja (6.9%) u anemija (5.3%).

L-emorragija tista' sseħħ fi kwalunkwe sit u tista' tkun severa u anki fatali (ara sezzjoni 4.4).

##### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 3 tipprovdi l-lista ta' reazzjonijiet avversi miż-żewġ studji importanti ħafna ta' Fażi 3 f'pazjenti b'VTE u NV AF kombinat għaż-żewġ indikazzjonijiet u reazzjonijiet avversi għall-medicina identifikati wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) tal-MedDRA u l-frekwenza, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ).

**Tabella 3: Lista ta' reazzjonijiet avversi ghal NVAF u VTE**

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Frekwenza</b>
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
Anemija	Komuni
Trombocitopenija	Mhux komuni
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
Sensittività eċċessiva	Mhux komuni
Reazzjoni anafilattika	Rari
Edema allergika	Rari
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Sturdament	Komuni
Ugħigh ta' ras	Komuni
Emorraġija intrakranjali (ICH)	Mhux komuni
Emorraġija subarakinojde	Rari
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	
Emorraġija tal-konguntiva/sklerali	Mhux komuni
Emorraġija intraokulari	Mhux komuni
<b>Disturbi fil-qalb</b>	
Emorraġija perikardjali	Rari
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Emorraġija ohra	Mhux komuni
<b>Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali</b>	
Epistassi	Komuni
Emoptisi	Mhux komuni
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
Ugħigh addominali	Komuni
Emorraġija fil-parti t'isfel tal-passaġġ GI	Komuni
Emorraġija fil-parti ta' fuq tal-passaġġ GI	Komuni
Emorraġija orali/faringeali	Komuni
Dardir	Komuni
Emorraġija retroperitonali	Rari

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Frekwenza</b>
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
Żieda fil-bilirubina fid-demm	Komuni
Żieda f' gammaglutamyltransferase	Komuni
Żieda f' alkaline phosphatase	Mhux komuni
Żieda fit-transaminases	Mhux komuni
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Emorraġija tat-tessut artab tal-ġilda	Komuni
Raxx	Komuni
Ħakk	Komuni
Urtikarja	Mhux komuni
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
Emorraġija intramuskolari (l-ebda sindrome tal-kompartiment)	Rari
Emorraġija intrartikulari	Rari
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
Ematurija makroskopika/emorraġija uretrali	Komuni
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>	
Emorraġija vaġinali <sup>1</sup>	Komuni
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Emorraġija fis-sit tat-titqiba	Komuni
<b>Investigazzjonijiet</b>	
Test tal-funzjoni tal-fwied b' riżultat anormali	Komuni
<b>Korriment u avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	
Emorraġija fis-sit kirurgiku	Mhux komuni
Emorraġija subdurali	Rari
Emorraġija proċedurali	Rari

<sup>1</sup> Ir-rati ta' rappurtagġ huma bbażati fuq il-popolazzjoni tan-nisa fl-istudji kliniċi. Emorraġija vaġinali ġie rrapportat b'mod komuni f'nisa taht il-50 sena, filwaqt li ma kienx komuni f'nisa fuq il-50 sena.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Anemija emorraġika*

Minhabba l-mod ta' azzjoni farmakoloġika, l-użu ta' edoxaban jista' jkun assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' fsada mohbija jew li tidher minn kull tessut jew organu, li tista' tirriżulta f'anemija wara l-emorraġija. Is-sinjali, sintomi, u s-severità (inkluż riżultat fatali) se jvarjaw skont il-post u l-grad, jew skont il-vastità tal-fsada u/jew anemija (ara sezzjoni 4.9). Fl-istudji kliniċi fsada mill-mukuża (jiġifieri epistassi, gastro-intestinali, sistema ġenitali u tal-awrina) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt kura fit-tul b'edoxaban meta mqabbla ma' kura b'VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar tal-laboratorju tal-emoglobina/ematokrita jista' jkun ta' valur biex jinkixef fsad li ma jidhirx, kif meqjus xieraq. Ir-riskju ta' fsad jista' jiżded f'ċertu gruppi ta' pazjenti eż. dawk il-pazjenti bi pressjoni arterjali għolja severa mhux ikkontrollata u/jew kura fl-istess waqt li

għandha effetti fuq l-emostasi (ara sezzjoni 4.4). Fsada menstrwali tista' tkun intensifikata u/jew imtawwla. Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jidhru bħala dgħjufija, dehra pallida, sturdament, ugiġh ta' ras jew nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs u xokk mhux spjegat.

Komplikazzjonijiet magħrufa sekondarji għal fsada severa bħal sindrome tal-kompartiment u insuffiċjenza tal-kliwi kkawżati minn perfużjoni baxxa kienu rrapportati b'edoxaban. Għalhekk, il-possibbiltà ta' emorraġija għandha tkun ikkunsidrata fl-evalwazzjoni tal-kondizzjoni f'kull pazjent li jkun ingħata sustanza kontra l-koagulazzjoni tad-demem.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva b'edoxaban tista' twassal għal emorraġija. L-esperjenza b'kazijiet ta' doża eċċessiva hi limitata hafna.

Mhux disponibbli antidotu speċifiku li jantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' edoxaban.

L-għoti bikri ta' faħam attiv jista' jiġi kkunsidrat f'każ ta' doża eċċessiva ta' edoxaban biex jitnaqqas l-assorbiment. Din ir-rakkomandazzjoni hi bbażata fuq il-kura standard ta' doża eċċessiva tal-prodott mediċinali u dejta disponibbli b'komposti simili għax l-użu ta' faħam attiv biex jitnaqqas l-assorbiment ta' edoxaban ma giex studjat speċifikament fil-programm kliniku ta' edoxaban.

#### Immaniġġjar ta' fsada

Jekk issehh kumplikazzjoni ta' fsada f'pazjent li qed jirċievi edoxaban, l-għoti li jmiss ta' edoxaban għandu jiġi ttardjat jew il-kura għandha titwaqqaf kif jixraq. Edoxaban għandu half-life ta' madwar 10 sa 14-il siegħa (ara sezzjoni 5.2). L-immaniġġjar għandu jkun individwalizzat skont is-severità u l-post tal-emorraġija. Kura sintomatika xierqa, bħal kompressjoni mekkanika (eż. għall-epistassi severa), emostasi kirurġika flimkien ma' proċeduri ta' kontroll ta' fsada, sostituzzjoni ta' fluwidu u appoġġ emodinamiku, prodotti tad-demem (ċelluli ħomor ippakkjati jew plazma friska ffrizata), skont l-anemija assoċjata jew koagulopatija ) jew plejtlits, jistgħu jintużaw skont il-ħtieġa.

Għal emorraġija li hi ta' theddida għall-ħajja li ma tistax tiġi kkontrollata bil-miżuri bħal trasfużjoni jew emostasi, l-għoti ta' 4-factor prothrombin complex concentrate (PCC) f'doża ta' 50 IU/kg, intwera li jreġġa' lura l-effetti ta' edoxaban 30 minuta wara li ttitlesta l-infużjoni.

Fattur rikombinanti VIIa (r-FVIIa) jista' jiġi kkunsidrat ukoll. Madankollu, hemm esperjenza klinika limitata bl-użu ta' dan il-prodott f'individwi li jkunu qed jirċievu edoxaban.

Skont id-disponibilità lokali, konsultazzjoni ma' espert tal-koagulazzjoni għandha tiġi kkunsidrata f'każ ta' fsad magġuri.

Mhux mistenni li protamine sulfat u vitamina K jaffettwaw l-attività kontra l-koagulazzjoni ta' edoxaban.

M'hemmx esperjenza b'sustanzi antifibrinolitici (tranexamic acid, aminocaproic acid) f'individwi li jkunu qed jirċievu edoxaban. La hemm raġuni fundamentali xjentifika għall-benefiċċju, lanqas esperjenza bl-użu ta' emostatici sistemici (eż. desmopressin, aprotinin) f'individwi li jkunu qed jirċievu edoxaban. Minħabba l-livell għoli ta' twaħħil mal-proteini fil-plażma, edoxaban mhux mistenni li jitneħħa bid-dijalisi.



## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini antitrombotiċi, inibituri diretti tal-fattur Xa, Kodiċi ATC: B01AF03

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Edoxaban hu inibitur selettiv ħafna, dirett u reversibbli ta' FXa, is-serine protease li jinsab fil-passaġġ komuni finali tal-kaskata tal-koagulazzjoni. Edoxaban jinibixxi FXa ħieles, u l-attività ta' prothrombinase. L-inibizzjoni ta' FXa fil-kaskata tal-koagulazzjoni tnaqqas il-generazzjoni ta' thrombin, itawwal il-ħin tat-tagħqid ta' demm u tnaqqas ir-riskju tal-formazzjoni tal-emboli.

#### Effetti farmakodinamiċi

Edoxaban jipproduċi l-bidu mgħaġġel ta' effetti farmakodinamiċi fi żmien minn siegħa sa sagħtejn, li jikkorrispondu mal-esponiment massimu ta' edoxaban ( $C_{max}$ ). L-effetti farmakodinamiċi mkejla b'assaġġ ta' anti-FXa jistgħu jitbassru u jikkorrelaw mad-doża u l-koncentrazzjoni ta' edoxaban. Bħala riżultat tal-inibizzjoni ta' FXa, edoxaban itawwal ukoll il-ħin tat-tagħqid ta' demm fit-testijiet, bħal PT, u aPTT. It-tibdil osservat f'dawn it-testijiet ta' tagħqid tad-demm hu mistenni fid-doża terapewtika. Madankollu, dan it-tibdil hu żgħir, suġġett għal grad għoli ta' varjabilità, u mhux utli fil-monitoraġġ tal-effett tal-antikoagulazzjoni ta' edoxaban.

#### *L-effetti tal-markaturi tal-koagulazzjoni meta taqleb minn rivaroxaban, dabigatran, jew apixaban għal edoxaban*

Fi studji kliniċi farmakoloġiċi, individwi b'saħħithom irċievew rivaroxaban 20 mg darba kuljum, dabigatran 150 mg darbtejn kuljum, jew apixaban 5 mg darbtejn kuljum, segwit minn doża waħda ta' edoxaban 60 mg f'jum 4. L-effett fuq il-PT u bijomarkaturi oħrajn tal-koagulazzjoni (eż. anti-FXa, aPTT) tkejjel. Wara l-qlib għal edoxaban f'jum 4, il-PT kien ekwivalenti għal jum 3 ta' rivaroxaban u apixaban. Għal dabigatran, giet osservata attività aPTT oġġla wara l-ġħoti ta' edoxaban b'kura b'dabigatran fil-passat meta mqabbla ma' dik wara l-kura b'edoxaban waħdu. Dan hu kkunsidrat li jġri minħabba l-effett carry-over tal-kura b'dabigatran, madankollu, dan ma wassalx għal titwil tal-ħin ta' emorraġġja.

Ibbażat fuq din id-dejta, meta persuna taqleb minn dawn l-antikoagulanti għal edoxaban, l-ewwel doża ta' edoxaban tista' tinbeda fil-ħin tad-doża skedata li jkun imiss tal-antikoagulant ta' qabel (ara sezzjoni 4.2).

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *Il-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku*

Il-programm kliniku ta' edoxaban għal fibrillazzjoni atrijali kien maħsub biex juri l-effikaċja u s-sigurtà ta' żewġ gruppi ta' doża ta' edoxaban meta mqabbel ma' warfarin għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'individwi b'NVAF u li jkun f'riskju minn moderat sa għoli ta' puplesija u każijiet sistemici emboliċi (SEE).

Fl-istudju importanti ħafna ENGAGE AF-TIMI 48 (studju ta' Fażi 3, xprunat minn każijiet, multicentriku, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, double-dummy, grupp parallel), 21,105 individwu, b'punteġġ medju ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, pressjoni għolja, età ta'  $\geq 75$  sena, dijabete mellitus, puplesija (CHADS<sub>2</sub>) ta' 2.8, intgħażlu b'mod każwali jew għall-grupp ta' kura li ngħata edoxaban 30 mg darba kuljum, jew għall-grupp ta' kura li ngħata edoxaban 60 mg darba kuljum jew warfarin. L-individwi fiż-żewġ gruppi ta' kura b'edoxaban kellhom doża mnaqqsa bin-nofs jekk xi wiehed jew aktar mill-fatturi kliniċi li ġejjin kienu preżenti: indeboliment moderat tal-kliewi (CrCl 30 – 50 mL/min), piż baxx tal-ġisem (60 kg) jew l-użu fl-istess ħin ta' inibituri speċifiċi ta' P-gp (verapamil, quinidine, dronedarone).

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja kien il-kompost ta' puplesija u SEE. Il-punti aħharin tal-effikaċja sekondarja kienu jinkludu: kompost ta' puplesija, SEE, u mortalità kardjovaskulari (CV); avveniment kardjovaskulari avvers maġġuri (MACE), li hu l-kompost ta' infart mijokardjaku (MI) mhux fatali, puplesija mhux fatali, SEE mhux fatali, u mewt minhabba kawża CV jew emorraġija; kompost ta' puplesija, SEE, u mortalità mill-kawżi kollha.

L-esponiment medjan tal-prodott mediċinali tal-istudju għaż-żewġ gruppi ta' kura ta' edoxaban 60 mg u 30 mg kien ta' 2.5 snin. Il-follow-up medjan tal-istudju għaż-żewġ gruppi ta' kura ta' edoxaban 60 mg u 30 mg kien ta' 2.8 snin. Il-medjan tal-esponiment ta' individwu-sena kien ta' 15,471, u 15,840 għall-gruppi ta' kura ta' 60 mg u 30 mg, rispettivament; u l-medjan tal-follow-up individwu-sena kien ta' 19,191 u 19,216 għall-gruppi ta' kura ta' 60 mg u 30 mg, rispettivament.

Fil-grupp ta' warfarin, il-medjan ta' TTR (hin fil-medda terapewtika, INR 2.0 sa 3.0) kien ta' 68.4%.

L-analiżi prinċipali tal-effikaċja kienet immirata biex turi n-noninferjorità ta' edoxaban kontra warfarin mal-ewwel puplesija jew SEE li seħħet waqt il-kura jew fi żmien 3 ijiem mill-aħhar doża meħuda fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata (mITT). Edoxaban 60 mg ma kienx inferjuri għal warfarin għall-punt aħhari tal-effikaċja primarja ta' puplesija jew SEE (limitu ta' fuq tan-97.5% CI tal-proporzjon ta' periklu (HR) kien taħt il-margni ta' noninferjorità speċifikata minn qabel ta' 1.38) (Tabella 4).

**Tabella 4: Puplesiji u SEE fl-istudju ENGAGE AF–TIMI 48 - mITT, waqt il-kura**

Punt aħhari primarju	Edoxaban 60 mg (30 mg doża mnaqqsa) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
<b>L-ewwel puplesija/SEE<sup>a</sup></b>		
n	182	232
Rata ta' avvenimenti (%/yr) <sup>b</sup>	1.18	1.50
HR (97.5% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
valur p għal noninferjorità <sup>c</sup>	<0.0001	
<b>L-Ewwel puplesija iskemika</b>		
n	135	144
Rata ta' avvenimenti (%/yr) <sup>b</sup>	0.87	0.93
HR (95% CI)	0.94 (0.75, 1.19)	
<b>L-Ewwel puplesija emorraġika</b>		
n	40	76
Rata ta' avvenimenti (%/yr) <sup>b</sup>	0.26	0.49
HR (95% CI)	0.53 (0.36, 0.78)	
<b>L-Ewwel SEE</b>		
n (%/yr) <sup>a</sup>	8 (0.05)	13 (0.08)
HR (95% CI)	0.62 (0.26, 1.50)	

Taqsiriet: HR = proporzjon ta' periklu kontra warfarin, CI = intervall ta' kunfidenza, n = numru ta' avvenimenti, mITT (modified intent to treat) = intenzjoni ta' kura modifikata; N = numru ta' individwi fil-popolazzjoni mITT, SEE = avveniment sistemiku emboliku, yr = sena.

<sup>a</sup> Individwu jista' jiġi rrapprezentat f'ringieli multipli.

<sup>b</sup> Ir-rata ta' avvenimenti (%/yr) hi kkalkulata bħala n-numru ta' avvenimenti/individwu-sena esponiment.

<sup>c</sup> il-valur p two-sided hu bbażat fuq il-margni ta' noninferjorità ta' 1.38.

Matul il-perjodu globali tal-istudju fil-popolazzjoni ITT (analizi ssettjata biex turi superjorità, puplesija aġġudikata jew SEE sehħew f'296 individwu fil-grupp ta' kura b'edoxaban 60 mg (1.57% kull sena), u 337 individwu fil-grupp ta' warfarin (1.80% kull sena). Meta mqabbel mal-individwi kkurati b'warfarin, l-HR fil-grupp ta' kura b'edoxaban 60 mg kien ta' 0.87 (99% CI: 0.71, 1.07,  $p = 0.08$  għas-superjorità).

F'analizijiet tas-sottogrupperi, għal individwi fil-grupp ta' kura ta' 60 mg li tnaqqsitilhom id-doża għal 30 mg fl-istudju ENGAGE AF-TIMI 48 (minhabba piż tal-ġisem ta'  $\leq 60$  kg, indeboliment moderat tal-kliewi, jew l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' P-gp), ir-rata t'avvenimenti kienet: 2.29% kull sena għall-punt aħhari primarja, meta mqabbla mar-rata ta' avvenimenti ta' 2.66% kull sena għall-individwi mqabbla fil-grupp ta' warfarin [HR (95% CI): 0.86 (0.66, 1.13)].

Ir-riżultati tal-effikaċja għal sottogrupperi maġġuri speċifikati minn qabel (bi tnaqqis fid-doża skont il-htieġa), li jinkludu l-età, il-piż tal-ġisem, is-sess tal-persuna, l-istat tal-funzjoni tal-kliewi, puplesija jew TIA fil-passat, dijabete u inibituri ta' P-gp, kienu ġeneralment konsistenti mar-riżultati tal-effikaċja primarja għall-popolazzjoni globali studjata fil-prova.

L-HR (edoxaban 60 mg vs. warfarin) għall-punt aħhari primarju fiċ-ċentri b'hin medju iktar baxx ta' INR fil-medda tal-mira terapewtika (INR TTR) għal warfarin kien ta' 0.73 –0.80 għat-3 kwartili l-iktar baxxi (INR TTR  $\leq 57.7\%$  sa  $\leq 73.9\%$ ). Kien 1.07 fiċ-ċentri bl-aħjar kontroll tat-terapija b'warfarin (4 kwartil  $b' > 73.9\%$  tal-valuri ta' INR fil-medda terapewtika).

Kien hemm interazzjoni statistikament sinifikanti bejn l-effett ta' edoxaban kontra fuq ir-riżultat tal-istudju ewlieni (puplesija/SEE) u l-funzjoni tal-kliewi (valur  $p = 0.0042$ ; mITT, perjodu globali tal-istudju).

Tabella 5 turi puplesiji iskemiċi/SEE skont il-kategorija ta' CrCl f'pazjenti b'NVAf f'ENGAGE AF-TIMI 48. Hemm rata ta' avvenimenti tonqos hekk kif is-CrCl tiżdied fiż-żewġ gruppi ta' kura.

**Tabella 5: Numru ta' puplesiji iskemiċi/SEE skont il-kategorija ta' CrCl fis-sett ta' analizi tal-perjodu globali tal-istudju mITT f'ENGAGE AF-TIMI 48**

Sottogrupp ta' CrCl (mL/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	Numru ta' avvenimenti	Rata ta' avvenimenti (%/sena)	n	Numru ta' avvenimenti	Rata ta' avvenimenti (%/sena)	
$\geq 30$ sa $\leq 50$	1,302	63	1.89	1,305	67	2.05	0.93 (0.66, 1.31)
$> 50$ sa $\leq 70$	2,093	85	1.51	2,106	95	1.70	0.88 (0.66, 1.18)
$> 70$ sa $\leq 90$	1,661	45	0.99	1,703	50	1.08	0.92 (0.61, 1.37)
$> 90$ sa $\leq 110$	927	27	1.08	960	26	0.98	1.10 (0.64, 1.89)
$> 110$ sa $\leq 130$	497	14	1.01	469	10	0.78	1.27 (0.57, 2.85)
$> 130$	462	10	0.78	418	3	0.25	--*

Taqsisriet: CrCl = tneħħija ta' kreatina; N = numru ta' individwi fil-popolazzjoni mITT fil-perjodu globali tal-istudju; mITT = intenzjoni ta' kura modifikata; n = numru ta' pazjenti fis-sottogrupp; HR = proporzjon ta' periklu kontra warfarin, CI = intervall ta' kunfidenza.

\*HR mhux ikkalkulat jekk in-numru ta' avvenimenti hu ta'  $< 5$  fi grupp wiehed ta' kura.

Fis-sottogrupperi tal-funzjoni kliewi, ir-riżultati għall-punti aħharin sekondarji kienu konsistenti ma' dawk għall-punt aħhari primarju.

L-ittestjar għas-superjorità twettaq fuq il-perjodu ta' studju globali ITT (Intent to Treat – Intenzjoni ta' Kura).

Puplesija u SEE sehhew f'inqas individwi fil-grupp ta' kura ta' edoxaban 60 mg minn fil-grupp ta' warfarin (1.57% u 1.80% kull sena, rispettivament), b'HR ta' 0.87 (99% CI: 0.71, 1.07,  $p = 0.0807$  ghas-superjorità).

Il-punti ahharin tal-kompost speċifikati minn qabel għall-paragun tal-grupp ta' kura ta' edoxaban 60 mg ma' warfarin għal puplesija, SEE, u mortalità CV HR (99% CI) kienu ta' 0.87 (0.76, 0.99), MACE 0.89 (0.78, 1.00), u puplesija, SEE, u mortalità mill-kawzi kollha 0.90 (0.80, 1.01).

Ir-rizultati għall-mortalità mill-kawzi kollha (imwiet agġudikati) fl-istudju ENGAGE AF-TIMI 48 kienu 769 (3.99% kull sena) għal individwi li kienu qed jiehdu edoxaban 60 mg (doża mnaqqsa ta' 30 mg) meta mqabbla ma' 836 (4.35% kull sena) għal warfarin [HR (95% CI): 0.91 (0.83, 1.01). Mortalità mill-kawzi kollha (imwiet agġudikati) skont is-sottogruppi renali (edoxaban vs. warfarin): CrCl 30 sa  $\leq 50$  mL/min [HR (95% CI): 0.81 (0.68, 0.97)]; CrCl  $> 50$  sa  $< 80$  mL/min [HR (95% CI): 0.87 (0.75, 1.02)]; CrCl  $\geq 80$  mL/min [HR (95% CI): 1.15 (0.95, 1.40)].

Edoxaban 60 mg (doża imnaqqsa ta' 30 mg) irrizulta f'rata aktar baxxa ta' mortalità kardjovaskulari meta mqabbel ma' warfarin [HR (95% CI): 0.86 (0.77, 0.97)].

Dejta dwar effikaċja agġudikata għall-mortalità kardjovaskulari skont is-sottogruppi renali (edoxaban vs. warfarin): CrCl 30 sa  $\leq 50$  mL/min [HR (95% CI): 0.80 (0.65, 0.99)]; CrCl  $> 50$  sa  $< 80$  mL/min [HR (95% CI): 0.75 (0.62, 0.90)]; CrCl  $\geq 80$  mL/min [HR (95% CI): 1.16 (0.92, 1.46)].

Il-punt ahhari tas-sigurtà primarja kien emorraġija maġġuri.

Kien hemm tnaqqis sinifikanti fir-riskju fil-grupp ta' kura ta' edoxaban 60 mg meta mqabbel mal-grupp ta' warfarin f'emorraġija maġġuri (2.75%, u 3.43% kull sena, rispettivament) [HR (95% CI): 0.80 (0.71, 0.91);  $p = 0.0009$ ], emorraġija intrakranjali (intracranial haemorrhage, ICH) (0.39%, u 0.85% kull sena, rispettivament) [HR (95% CI): 0.47 (0.34, 0.63);  $p < 0.0001$ ], u tipi oħrajn ta' emorraġija (Tabella 6).

It-tnaqqis f'emorraġija fatali kien wkoll sinifikanti għall-grupp ta' kura ta' edoxaban 60 mg meta mqabbel mal-grupp ta' warfarin (0.21%, u 0.38%) [HR (95% CI): 0.55 (0.36, 0.84);  $p = 0.0059$  ghas-superjorità], primarjament minhabba t-tnaqqis f'emorraġija ICH fatali [HR (95% CI): 0.58 (0.35, 0.95);  $p = 0.0312$ ].

**Tabella 6: Kazijiet ta' emorraġija fl-istudju ENGAGE AF-TIMI 48 - analizi tas-sigurtà matul il-kura**

	<b>Edoxaban 60 mg (doża mnaqqsa ta' 30 mg) (N = 7,012)</b>	<b>Warfarin (N = 7,012)</b>
<b>Emorraġija maġġuri</b>		
n	418	524
Rata ta' kazijiet (%/yr) <sup>a</sup>	2.75	3.43
HR (95% CI)	0.80 (0.71, 0.91)	
valur p	0.0009	
<b>ICH<sup>b</sup></b>		
n	61	132
Rata ta' kazijiet (%/yr) <sup>a</sup>	0.39	0.85
HR (95% CI)	0.47 (0.34, 0.63)	
<b>Emorraġija fatali</b>		
n	32	59
Rata ta' kazijiet (%/yr) <sup>a</sup>	0.21	0.38
HR (95% CI)	0.55 (0.36, 0.84)	
<b>Emorraġija CRNM</b>		
n	1,214	1,396
Rata ta' kazijiet (%/yr) <sup>a</sup>	8.67	10.15
HR (95% CI)	0.86 (0.80, 0.93)	
<b>Kwalunkwe emorraġija kkonfermat<sup>c</sup></b>		
n	1,865	2,114
Rata ta' kazijiet (%/yr) <sup>a</sup>	14.15	16.40
HR (95% CI)	0.87 (0.82, 0.92)	

Taqsiriet: ICH = emorraġija intrakranjali, HR = proporzjon ta' periklu kontra warfarin, CI = intervall ta' kunfidenza, CRNM = klinikament rilevanti mhux maġġuri, n = numru ta' individwi b'kazijiet, N = numru ta' individwi fil-popolazzjoni tas-sigurtà, yr = sena.

<sup>a</sup> Ir-rata ta' kazijiet (%/yr) hi kkalkulata b'hala n-numru ta' kazijiet/individwu-sena esponiment.

<sup>b</sup> ICH tinkludi puplesija emorraġika primarja, emorraġija subarakinojde, emorraġija epi-/subdurali, u puplesija iskemika b'konverżjoni emorraġika maġġuri. L-ICHs kollha rrapportati fuq il-formoli elettronici ta' rapporti ta' kazijiet (eCRF) ta' emorraġija ċerebrovaskulari u mhux intrakranjali aġġudikat, ikkonfermati mill-aġġudikaturi, huma inklużi fl-għadd ta' ICH.

<sup>c</sup> 'Kull emorraġija kkonfermata' jinkludi dawk li l-aġġudikatur iddefinixxa b'hala klinikament osservat.

Nota: Individwu jista' jiġi inkluż f'sottokategoriji multipli jekk hu/hi kellu/kellha każ għal dawk il-kategoriji. L-ewwel każ ta' kull kategorija hu inkluż fl-analizi.

Tabelli 7, 8 u 9 juru hrug ta' demm maġġuri, fatali u intrakranjali, rispettivament, skont il-kategorija ta' CrCl f'pazjenti b'NVAf f'ENGAGE AF-TIMI 48. Kien hemm rata ta' avvenimenti tonqos hekk kif is-CrCl tizzied fiż-żewġ gruppi ta' kura.

**Tabella 7: Numru ta' avvenimenti ta' emorragija magġuri skont il-kategorija ta' CrCl  
f'ENGAGE AF-TIMI 48, analiżi dwar is-sigurtà waqt il-kura<sup>a</sup>**

Sottogrupp ta' CrCl (mL/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	Numru ta' avvenimenti	Rata ta' avvenimenti (%/sena)	n	Numru ta' avvenimenti	Rata ta' avvenimenti (%/sena)	
≥ 30 sa ≤ 50	1,302	96	3.91	1,305	128	5.23	0.75 (0.58, 0.98)
> 50 sa ≤ 70	2,093	148	3.31	2,106	171	3.77	0.88 (0.71, 1.10)
> 70 sa ≤ 90	1,661	108	2.88	1,703	119	3.08	0.93 (0.72, 1.21)
> 90 sa ≤ 110	927	29	1.33	960	56	2.48	0.54 (0.34, 0.84)
> 110 sa ≤ 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)

**Tabella 8: Numru ta' avvenimenti ta' emorragija fatali skont il-kategorija ta' CrCl  
f'ENGAGE AF-TIMI 48, analiżi dwar is-sigurtà waqt il-kura<sup>a</sup>**

Sottogrupp ta' CrCl (mL/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	Numru ta' avvenimenti	Rata ta' avvenimenti (%/sena)	n	Numru ta' avvenimenti	Rata ta' avvenimenti (%/sena)	
≥ 30 sa ≤ 50	1,302	9	0.36	1,305	18	0.72	0.51 (0.23, 1.14)
> 50 sa ≤ 70	2,093	8	0.18	2,106	23	0.50	0.35 (0.16, 0.79)
> 70 sa ≤ 90	1,661	10	0.26	1,703	9	0.23	1.14 (0.46, 2.82)
> 90 sa ≤ 110	927	2	0.09	960	3	0.13	--*
> 110 sa ≤ 130	497	1	0.08	469	5	0.44	--*
> 130	462	2	0.18	418	0	0.00	--*

**Tabella 9: Numru ta' avvenimenti ta' emorragija intrakranjali skont il-kategorija ta' CrCl  
f'ENGAGE AF-TIMI 48, analiżi dwar is-sigurtà waqt il-kura<sup>a</sup>**

Sottogrupp ta' CrCl (mL/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	Numru ta' avvenimenti	Rata ta' avvenimenti (%/sena)	n	Numru ta' avvenimenti	Rata ta' avvenimenti (%/sena)	
≥ 30 sa ≤ 50	1,302	16	0.64	1,305	35	1.40	0.45 (0.25, 0.81)
> 50 sa ≤ 70	2,093	19	0.42	2,106	51	1.10	0.38 (0.22, 0.64)
> 70 sa ≤ 90	1,661	17	0.44	1,703	35	0.89	0.50 (0.28, 0.89)
> 90 sa ≤ 110	927	5	0.23	960	6	0.26	0.87 (0.27, 2.86)
> 110 sa ≤ 130	497	2	0.17	469	3	0.26	--*
> 130	462	1	0.09	418	1	0.10	--*

Taqsiriet: N = numru ta' individwi fil-popolazzjoni mITT fil-perjodu globali tal-istudju; mITT = intenzjoni ta' kura modifikata; n = numru ta' pazjenti fis-sottogrupp; HR = proporzjon ta' periklu kontra warfarin, CI = intervall ta' kunfidenza.

\*HR mhux ikkalkulat jekk in-numru ta' avvenimenti hu ta' < 5 fi grupp wiehed ta' kura.

<sup>a</sup> Waqt il-Kura: Żmien mill-ewwel doża tal-prodott medicinali tal-istudju sal-aħħar doża u 3 ijiem.

F'analizijiet tas-sottogruppi, għal individwi fil-grupp ta' kura ta' 60 mg li tnaqqsitilhom id-doża għal 30 mg fl-istudju ENGAGE AF-TIMI 48 minhabba piż tal-gisem ta'  $\leq 60$  kg, indeboliment moderat tal-kliewi, jew l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' P-gp, 104 (3.05% kull sena) ta' individwi li ngħataw doża imnaqqsa ta' edoxaban 30 mg u 166 (4.85% kull sena) ta' individwi li ngħataw doża mnaqqsa ta' warfarin, kellhom każ ta' emorraġija maġġuri [HR (95% CI): 0.63 (0.50, 0.81)].

Fl-istudju ENGAGE AF-TIMI 48 kien hemm titjib sinifikanti fir-rizultat kliniku nett (l-ewwel puplesija, SEE, emorraġija maġġuri, jew mortalità mill-kawżi kollha; popolazzjoni mITT, perjodu ta' studju globali) favur edoxaban, HR (95% CI): 0.89 (0.83, 0.96);  $p = 0.0024$ , meta l-grupp ta' kura ta' edoxaban 60 mg tqabbel ma' warfarin.

#### *Il-kura ta' DVT, kura ta' PE u l-prevenzjoni ta' DVT rikorrenti u PE (VTE)*

Il-programm kliniku ta' edoxaban għal tromboemboliżmu venuż (VTE) kien maħsub biex juri l-effikaċja u s-sigurtà ta' edoxaban fil-kura ta' DVT u PE, u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti.

Fl-istudju importanti hafna Hokusai-VTE, 8,292 individwu ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu terapija inizjali bl-eparina (enoxaparin jew eparina mhux frazzjonata) segwita minn edoxaban 60 mg darba kuljum jew il-komparatur. Fil-parti tal-istudju dwar il-komparatur, l-individwi rċievw terapija inizjali bl-eparina fl-istess hin ma' warfarin, ittitrata għal mira INR ta' 2.0 sa 3.0, segwita minn warfarin waħdu. It-tul ta' żmien tal-kura kien minn 3 xhur għal sa 12-il xahar, u dan ġie stabbilit mill-investigatur skont il-karatteristiċi kliniċi tal-pazjent.

Il-maġġoranza ta' pazjenti kkurati b'edoxaban kienu Kawkasi (69.6%) u Asjatiċi (21.0%); 3.8% kienu Suwed, u 5.3% kienu kkatégorizzati bħala Razza oħra.

It-tul ta' żmien tat-terapija kien mill-inqas 3 xhur għal 3,718-il individwu (91.6%) li kienu fuq edoxaban kontra 3,727 (91.4%) individwu li kienu fuq warfarin; mill-inqas 6 xhur għal 3,495 (86.1%) individwu li kienu fuq edoxaban kontra 3,491 (85.6%) individwu li kienu fuq warfarin; u 12-il xahar għal 1,643 (40.5%) individwu li kienu fuq edoxaban kontra 1,659 (40.4%) ta' individwi li kienu fuq warfarin.

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja kienet ir-rikorrenza ta' VTE sintomatika, definita bħala l-kompost ta' DVT sintomatika rikorrenti, PE sintomatika mhux fatali u PE fatali f'individwi matul il-perjodu ta' 12-il xahar tal-istudju. Ir-rizultati tal-effikaċja sekondarja kienu jinkludu r-rizultat kliniku tal-kompost ta' VTE rikorrenti u mortalità mill-kawżi kollha.

Edoxaban 30 mg darba kuljum intuża għal individwi b'wieħed jew aktar mill-fatturi kliniċi li ġejjin: indeboliment moderat tal-kliewi (CrCl 30 - 50 mL/min); piż tal-gisem ta'  $\leq 60$  kg; l-użu fl-istess hin ta' inibituri speċifiċi ta' P-gp.

Fl-istudju Hokusai-VTE (Tabella 10), intwera li edoxaban ma kienx inferjuri għal warfarin għar-rizultat tal-effikaċja primarja, VTE rikorrenti, li seħħet f' 130 mill-4,118-il individwu (3.2%) fil-grupp ta' edoxaban kontra 146 ta' 4,122 individwu (3.5%) fil-grupp ta' warfarin [HR (95% CI): 0.89 (0.70, 1.13);  $p < 0.0001$  għal noninferjorità]. Fil-grupp ta' warfarin, il-medjan ta' TTR (INR 2.0 sa 3.0) kien ta' 65.6%. Għal individwi li kellhom PE (bi jew mingħajr DVT), 47 (2.8%) ta' edoxaban u 65 (3.9%) tal-individwi li kienu fuq warfarin kellhom VTE rikorrenti [HR (95% CI): 0.73 (0.50, 1.06)].

**Tabella 10: Rizultati tal-effikaċja mill-istudju Hokusai-VTE - popolazzjoni mITT, perjodu globali tal-istudju**

<b>Punt Aħhari Primarju<sup>a</sup></b>	<b>Edoxaban 60 mg (30 mg doża mnaqqsa) (N = 4,118)</b>	<b>Warfarin (N = 4,122)</b>	<b>Edoxaban kontra Warfarin HR (95% CI)<sup>b</sup> valur p<sup>c</sup></b>
L-individwi kollha b'VTE sintomatika rikorrenti, VTE <sup>c</sup> n (%)	130 (3.2)	146 (3.5)	0.89 (0.70, 1.13) valur p < 0.0001 (non-inferjorità)
PE bi jew mingħajr DVT	73 (1.8)	83 (2.0)	
PE fatali jew mewt fejn PE ma tistax tiġi eskluża	24 (0.6)	24 (0.6)	
PE mhux fatali	49 (1.2)	59 (1.4)	
DVT biss	57 (1.4)	63 (1.5)	

Taqsiriet: CI = intervall ta' kunfidenza; DVT = trombozi tal-vini profondi; mITT (modified Intent To Treat) = Intenzjoni Ta' Kura modifikata; HR = Proporzjon ta' periklu kontra warfarin; n = numru ta' individwi b'avvenimenti; N = numru ta' individwi fil-popolazzjoni mITT; PE = emboliżmu pulmonari; VTE = avvenimenti tromboemboliċi venuzi.

<sup>a</sup> Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja hi VTE sintomatika rikorrenti aġġudikata (i.e., il-punt aħhari tal-kompost ta' DVT, PE mhux fatali u PE fatali).

<sup>b</sup> Il-HR, two-sided CI huma bbażati fuq il-mudell ta' rigressjoni ta' perikli proporzjonali Cox li jinkludi l-kura u l-fatturi ta' stratifikazzjoni tal-għażla b'mod każwali bhala kovarjanti: ikun hemm dijanjosi (PE bi jew mingħajr DVT, DVT biss), fatturi ta' riskju fil-linja bażi (fatturi temporanji, l-oħrajn kollha), u l-htieġa għal doża ta' placebo ta' 30 mg edoxaban/edoxaban fl-għażla b'mod każwali (iva/le).

<sup>c</sup> Il-valur p hu għall-margni ta' noninferjorità defnita minn qabel ta' 1.5.

Għall-individwi li tnaqqsitilhom id-doża għal 30 mg (fil-biċċa l-kbira tagħhom kellhom piż baxx tal-ġisem jew funzjoni tal-kliwi baxxa) 15 (2.1%) edoxaban u 22 (3.1%) tal-individwi li kienu fuq warfarin kellhom VTE rikorrenti [HR (95% CI): 0.69 (0.36, 1.34)].

Il-punt aħhari tal-kompost sekondarju ta' VTE rikorrenti u mortalità mill-kawżi kollha seħħ f'138 individwu (3.4%) fil-grupp ta' edoxaban u f'158 individwu (3.9%) fil-grupp ta' warfarin [HR (95% CI): 0.87 (0.70, 1.10)].

Ir-rizultati għall-mortalità mill-kawżi kollha (imwiet aġġudikati) fl-istudju Hokusai-VTE kienu 136 (3.3%) għal individwi li kienu qed jieħdu edoxaban 60 mg (doża imnaqqsa ta' 30 mg) meta mqabbla ma' 130 (3.2%) għal warfarin.

F'analizi ta' sottogrupp speċifikata minn qabel ta' individwi b'PE, 447 (30.6%) u 483 (32.2%) individwu kkurati b'edoxaban u warfarin, rispettivament, ġew identifikati bhala li kellhom PE u N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)  $\geq$  500 pg/mL. Ir-rizultat tal-effikaċja primarja seħħ f'14-individwu (3.1%) u fi 30 (6.2%) individwu li kienu fuq edoxaban u warfarin, rispettivament [HR (95% CI): 0.50 (0.26, 0.94)].

Ir-rizultati tal-effikaċja għal sottogruppi maġġuri speċifikati minn qabel (bi tnaqqis fid-doża skont il-htieġa), li jinkludu l-età, il-piż tal-ġisem, is-sess tal-persuna u l-istat tal-funzjoni tal-kliwi, kienu konsistenti mar-rizultati tal-effikaċja primarja għall-popolazzjoni globali studjata fil-prova.

Il-punt aħhari tas-sigurtà primarja kien emorraġija klinikament rilevanti (maġġuri jew klinikament rilevanti mhux maġġuri).

Tabella 11 turi fil-qosor każijiet ta' emorraġija aġġudikati għas-sett tal-analizi tas-sigurtà fil-perjodu meta l-individwi kienu fuq il-kura.



Kien hemm tnaqqis sinifikanti fir-riskju fil-grupp ta' edoxaban meta mqabbel ma' warfarin għall-punt aħhari tas-sigurtà primarja ta' emorraġija klinikament rilevanti, kompost ta' emorraġija maġġuri jew emorraġija klinikament rilevanti mhux maġġuri (CRNM), li sehħew fi 349 minn 4,118-il individwu (8.5%) fil-grupp ta' edoxaban u f'423 minn 4,122 individwu (10.3%) fil-grupp ta' warfarin [HR (95% CI): 0.81 (0.71, 0.94); p = 0.004 għas-superjorità].

**Tabella 11: Kazijiet ta' emorraġija fl-istudju Hokusai-VTE - analizi tas-sigurtà fil-perjodu meta l-individwi kienu fuq il-kura<sup>a</sup>**

	<b>Edoxaban 60 mg (doża mnaqqsa ta' 30 mg) (N = 4,118)</b>	<b>Warfarin (N = 4,122)</b>
<b>Emorraġija klinikament rilevanti (Maġġuri u CRNM),<sup>b</sup> n (%)</b>		
n	349 (8.5)	423 (10.3)
HR (95% CI)	0.81 (0.71, 0.94)	
valur p	0.004 (għas-superjorità)	
<b>Emorraġija maġġuri n (%)</b>		
n	56 (1.4)	66 (1.6)
HR (95% CI)	0.84 (0.59, 1.21)	
ICH fatali	0	6 (0.1)
ICH mhux fatali	5 (0.1)	12 (0.3)
<b>Emorraġija CRNM</b>		
n	298 (7.2)	368 (8.9)
HR (95% CI)	0.80 (0.68, 0.93)	
<b>L-Emorraġija kollha</b>		
n	895 (21.7)	1,056 (25.6)
HR (95% CI)	0.82 (0.75, 0.90)	

Taqsiriet: ICH = emorraġija intrakranjali, HR = proporzjon ta' periklu kontra warfarin; CI = intervall ta' kunfidenza; N = numru ta' individwi fil-popolazzjoni tas-sigurtà; n = numru ta' kazijiet; CRNM = klinikament rilevanti mhux maġġuri

<sup>a</sup> Fil-perjodu meta l-individwi kienu fuq il-kura: żmien mill-ewwel doża tal-prodott medikinali tal-istudju sal-aħħar doża u 3 ijiem.

<sup>b</sup> Punt aħhari tas-sigurtà primarja: emorraġija klinikament rilevanti (kompost ta' emorraġija maġġuri u emorraġija klinikament rilevanti mhux maġġuri).

F'analizijiet tas-sottogruppi, għal individwi li tnaqqisilhom id-doża għal 30 mg fl-istudju Hokusai-VTE minhabba piż tal-ġisem ta' ≤ 60 kg, indeboliment moderat tal-kliewi, jew l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' P-gp, 58 (7.9%) ta' individwi li ngħataw doża imnaqqsa ta' edoxaban 30 mg u 92 (12.8%) ta' individwi li ngħataw doża mnaqqsa ta' warfarin, kellhom avveniment ta' emorraġija maġġuri jew CRNM [HR (95%): 0.62 (0.44, 0.86)].

Fl-istudju Hokusai-VTE, l-eżitu kliniku nett (VTE rikorrenti, emorraġija maġġuri, jew mortalità mill-kawzi kollha; popolazzjoni mITT, perjodu ta' studju globali) (95% CI) kien ta' 1.00 (0.85, 1.18) meta edoxaban kien imqabbel ma' warfarin.

*Prevenzjoni ta' puplesija u embolizmu sistemiku f'pazjenti b'NVAF b'CrCl qawwija (CrCl > 100 mL/min)*

Twettqet prova dedikata double-blind fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (E314) f'607 pazjenti b'NVAF b'CrCl qawwija (CrCl > 100 mL/min kif imkejla mill-formula Cockcroft-Gault) bl-għan primarju li tiġi evalwata l-PK/PD ta' edoxaban 60 mg darba kuljum kontra l-kors ta' 75 mg darba kuljum. Minbarra l-punt aħhari primarju tal-PK/PD, l-istudju inkluda l-evalwazzjoni ta' punti aħħarin kliniċi ta' puplesija u fsada fuq perjodu ta' trattament ta' 12-il xahar.

Doża ta' edoxaban ta' 75 mg QD fis-sottogrupp b'CrCl qawwija (> 100 mL/min) ipprovdiet zieda ta' ~25% fl-esponiment meta mqabbla ma' doża ta' edoxaban ta' 60 mg QD kif imbassar.

L-ghadd ta' individwi li esperjenzaw l-avvenimenti ta' effikaċja tal-punt aħhari tal-kompost aġġudikat ta' puplesija/attakk iskemiku għal żmien qasir (TIA)/avveniment sistemiku emboliku (SEE) kien limitat u dawn kienu jinkludu 2 avvenimenti ta' puplesija fil-grupp ta' edoxaban 60 mg (0.7%; 95% CI: 0.1% sa 2.4%) u 3 avvenimenti ta' puplesija fil-grupp ta' edoxaban 75 mg (1%; 95% CI: 0.2% sa 2.9%).

Avvenimenti ta' fsada maġġuri aġġudikati seħhew f'2 (0.7%; 95% CI: 0.1% sa 2.4%) individwi fil-grupp ta' edoxaban 60 mg ikkumparat ma' 3 (1.0%; 95% CI: 0.2% sa 2.9%) individwi fil-grupp ta' edoxaban 75 mg. Miż-2 avvenimenti ta' fsada maġġuri fil-grupp ta' edoxaban 60 mg, wiehed kien f'parti/organu kritiku (intraokulari) u l-fsada l-oħra kienet fsada intramuskolari. Mit-3 avvenimenti ta' fsada maġġuri fil-grupp ta' edoxaban 75 mg, 2 seħhew f'parti/organu kritiku (intraċerebrali/riżultat fatali wiehed) u 1 kien fsada fil-parti ta' fuq tas-sistema gastrointestinali (GI) (ta' theddida għall-ħajja). Kien hemm ukoll 9 (3%) fsadat mhux maġġuri li kienu klinikament rilevanti (CRNM, *clinically relevant non-major*) fil-grupp ta' edoxaban 60 mg group u 7 (2.3%) fsadat CRNM fil-grupp ta' edoxaban 75 mg.

Minbarra l-prova klinika E314, twestaq studju ta' osservazzjoni prospettiv, multinazzjonali, multicentriku u ta' wara l-awtorizzazzjoni (ETNA-AF) f'10 pajjiżi Ewropej u kien jinkludi 13,980 individwu. F'din il-popolazzjoni, 1,826 kellhom CrCl > 100 ml/min u rċivew edoxaban 60 mg skont il-kriterji tad-dożaġġ deskritti fl-SmPC. Ir-rati annwali tal-kompost ta' puplesija iskemika jew emboliżmu sistemiku kienu ta' 0.39%/sena, u avvenimenti ta' fsada maġġuri seħhew f'0.73%/sena.

Minhabba t-totalità tad-dejta minn ENGAGE AF, E 314 u ETNA-AF, pazjenti b'NVAF u b'CrCl qawwija ttrattati b' edoxaban 60 mg huma mistennija jkollhom rata annwali ta' puplesija iskemika/emboliżmu sistemiku ≤ 1%. Jekk din id-doża tiżdied għal aktar minn 60 mg f'pazjenti b'NVAF b'CrCl qawwija (> 100 mL/min), din mhijiex mistennija li tipprovdri aktar protezzjoni kontra l-puplesija u tista' tiġi assoċjata ma' effetti avversi miżjudi. Għalhekk, kors ta' edoxaban 60 mg darba kuljum huwa rakkomandat f'dawn il-pazjenti wara evalwazzjoni b'attenzjoni tar-riskju tromboemboliku u ta' fsada individwali (ara sezzjoni 4.4.).

#### *Pazjenti li tkun se ssirilhom kardjoverżjoni*

Twettaq studju multicentriku, prospettiv, open-label, b'evalwazzjoni blinded tal-punt aħhari (ENSURE-AF), li fih 2,199 individwu ntgħażlu b'mod każwali (li qatt ma rċivew antikoagulanti orali fil-passat u kkurati minn qabel) b'NVAF mhux valvulari skedata għal kardjoverżjoni, biex jipparaguna edoxaban 60 mg darba kuljum ma' enoxaparin/warfarin biex iżomm INR terapewtika ta' 2.0 sa 3.0 (magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1), it-TTR medja fuq warfarin kienet ta' 70.8%. Total ta' 2,149 individwu ġew ikkurati jew b'edoxaban (N = 1,067) jew enoxaparin/warfarin (N = 1,082). L-individwi fil-grupp ta' kura ta' edoxaban irċivew doża ta' 30 mg darba kuljum jekk xi wiehed jew aktar mill-fatturi kliniċi li ġejjin kienu preżenti: indeboliment moderat tal-kliwi (CrCl 30 – 50 mL/min), piż baxx tal-ġisem (≤ 60 kg) jew l-użu fl-istess hin ta' inibituri speċifiċi ta' P-gp. Il-maġġoranza tal-individwi fil-gruppi ta' edoxaban u warfarin kellhom kardjoverżjoni mwettqa (83.7% u 78.9%, rispettivament) jew kienu konvertiti awtomatikament (6.6% u 8.6%, rispettivament). Intużat kardjoverżjoni ggwidata permezz ta' TEE (fi żmien 3 ijiem mill-bidu) jew konvenzjonali (mill-inqas 21 jum ta' kura minn qabel). L-individwi inżammu fuq il-kura għal 28 jum wara l-kardjoverżjoni.

Ir-riżultat tal-effikaċja primarja kien jikkonsisti f'kompost globali ta' puplesija, SEE, MI u mortalità CV. Total ta' 5 (0.5%, 0.95% CI 0.15% -1.06%) avvenimenti seħhew f'individwi fil-grupp ta' edoxaban (N = 1,095) u 11-il (1.0%, 95% CI 0.50%-1.78%) avveniment fil-grupp ta' warfarin (N = 1,104); proporzjon ta' probabbiltajiet (OR (Odds Ratio)) 0.46 (95% CI 0.12 - 1.43); din l-analiżi kienet fis-sett tal-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata (ITT, intent to treat) fuq il-perjodu globali tal-istudju, u t-tul medju kien ta' 66 jum.

Ir-riżultat tas-sigurtà primarja kien kompost minn emorraġija maġġuri u CRNM. Total ta' 16-il (1.5%, 95% CI 0.86% - 2.42%) avveniment seħħew f'individwi fil-grupp ta' edoxaban (N = 1,067) u 11-il (1.0%, 0.95% CI 0.51% - 1.81%) avveniment fil-grupp ta' warfarin (N = 1,082); Proporzjon ta' probabbiltajiet (OR (Odds Ratio)) 1.48 (95% CI 0.64 - 3.55); analiżi tas-sigurtà tul il-perjodu meta nġhatat il-kura.

Dan l-istudju esploratorju wera rati baxxi ta' emorraġija u tromboemboliżmu maġġuri u klinikament rilevanti imma mhux maġġuri bejn il-gruppi ta' kura fl-ambitu ta' kardjoverżjoni.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'edoxaban f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' trombozi arterjali, kura ta' tromboemboliżmu u l-prevenzjoni ta' tromboemboliżmu (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Edoxaban jiġi assorbit b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma fi żmien minn siegħa sa sagħtejn. Il-bijodisponibilità assoluta hi ta' madwar 62%. L-ikel iżid l-esponiment massimu sa grad li jvarja, iżda għandu effett minimu fuq l-esponiment totali. Edoxaban ingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta fl-istudji ENGAGE AF-TIMI 48 u Hokusai-VTE. Edoxaban jinħall ftit f'pH ta' 6.0 jew oġhla. L-għoti flimkien ta' inibituri tal-pompa tal-protons ma kellu l-ebda impatt rilevanti fuq l-esponiment ta' edoxaban.

Fi studju bi 30 individwu f'saħħithom, kemm il-valuri medji tal-AUC u l-valuri medji tas- $C_{max}$  għal edoxaban 60 mg li jingħata bħala pillola mfarrka mill-ħalq imħallta fil-puree tat-tuffieħ jew permezz ta' tubu nażogastriku sospiża fl-ilma kienu bijoekwivalenti għall-pillola intatta. Minħabba l-profil farmakokinetiku proporzjonali għad-doża prevedibbli ta' edoxaban, ir-riżultati tal-bijodisponibilità minn dan l-istudju x'aktarx li huma applikabbli għal doži aktar baxxi ta' edoxaban.

### Distribuzzjoni

Id-dispożizzjoni hi bifażika. Il-volum tad-distribuzzjoni hu ta' medja ta' 107 (19.9) L (SD). Ir-rabta ma' proteini in vitro fil-plażma hu ta' madwar 55%. M'hemm l-ebda akkumulazzjoni klinikament rilevanti ta' edoxaban (proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' 1.14) b'dożaġġ ta' darba kuljum. Il-koncentrazzjonijiet fl-istat fiss intlaħqu fi żmien 3 ijiem.

### Bijotrasformazzjoni

Edoxaban mhux mibdul hu l-forma predominanti fil-plażma. Edoxaban jiġi metabolizzat permezz ta' idrolisi (medjata b'carboxylesterase 1), konjugazzjoni jew ossidazzjoni minn CYP3A4/5 (< 10%). Edoxaban għandu tliet metaboliti attivi, il-metabolit predominanti (M-4), iffurmat mill-idrolisi hu attiv u jilħaq inqas minn 10% tal-esponiment tal-kompost prinċipali f'individwi b'saħħithom. L-esponiment għal metaboliti oħrajn hu inqas minn 5%. Edoxaban hu sottostrat għat-trasportatur tal-effluss P-gp, iżda mhuwiex sottostrat għat-trasportaturi tal-assorbiment bħat-trasportatur enajoniku organiku ta' polypeptide OATP1B1, trasportaturi enajoniċi organiċi OAT1 jew OAT3 jew trasportatur organiku tal-ketajoni OCT2. Il-metabolit attiv tiegħu hu sottostrat għal OATP1B1.

### Eliminazzjoni

F'individwi b'saħħithom, it-tneħħija totali hi stmata bħala 22 ( $\pm$  3) L/siegħa; 50% titneħħa mill-kliwi (11 L/siegħa). It-tneħħija mill-kliwi tammonta għal madwar 35% tad-doża mogħtija. Il-metabolizmu u t-tneħħija biljari/intestinali jammontaw għall-bqija tat-tneħħija. It- $t_{1/2}$  għall-għoti mill-ħalq hi ta' 10 - 14-il siegħa.

## Linearità/nuqqas ta' linearità

Edoxaban juri farmakokinetika li hi bejn wiehed u iehor proporzjonali għad-doża għal doži ta' 15 mg sa 60 mg f'individwi b'saħħithom.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Anzjani*

Wara li jiġu kkunsidrati l-funzjoni tal-kliwi u piż tal-gisem, l-età ma kellha l-ebda effett klinikament sinifikanti addizzjonali fuq il-farmakokinetika ta' edoxaban f'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni fl-istudju importanti ħafna ta' Fażi 3 f'NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

### *Indeboliment tal-kliwi*

L-AUCs tal-plażma għal individwi b'indeboliment tal-kliwi ħafif ( $\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ mL/min}$ ), moderat ( $\text{CrCl} 30 - 50 \text{ mL/min}$ ) u sever ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$  iżda li ma tkunx qed issirilhom dijalisi) żdiedu bi 32%, 74%, u 72%, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliwi. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, il-profil tal-metaboliti jinbidel u tiffirma kwantità oghla ta' metaboliti attivi.

Hemm korrelazzjoni lineari bejn il-koncentrazzjoni ta' edoxaban fil-plażma u l-attività anti-FXa mingħajr ma jingħata kas tal-funzjoni tal-funzjoni tal-kliwi.

Individwi b'ESRD li kienu fuq dijalisi peritoneali, kellhom 93% esponiment totali oghla meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom.

Immudellar PK tal-popolazzjoni jindika li l-esponiment bejn wiehed u iehor jirdoppja f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi ( $\text{CrCl} 15 - 29 \text{ mL/min}$ ) meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi.

Tabella 12 hawn taht turi l-attività anti-FXa ta' edoxaban skont il-kategorija ta'  $\text{CrCl}$  għal kull indikazzjoni.

**Tabella 12: Attività anti-FXa ta' edoxaban skont CrCl**

Edoxaban doża	CrCl (mL/min)	Edoxaban Attività anti-FXa wara d-doża (IU/mL) <sup>1</sup>	Edoxaban Attività anti-FXa qabel id-doża (IU/mL) <sup>2</sup>
Medjan [medda 2.5 – 97.5%]			
Prevenzjoni ta' puplesija u embolizmu sistemiku: NVAF			
30 mg darba kuljum	≥ 30 sa ≤ 50	2.92 [0.33 – 5.88]	0.53 [0.11 – 2.06]
60 mg darba kuljum*	> 50 sa ≤ 70	4.52 [0.38 – 7.64]	0.83 [0.16 – 2.61]
	> 70 sa ≤ 90	4.12 [0.19 – 7.55]	0.68 [0.05 – 2.33]
	> 90 sa ≤ 110	3.82 [0.36 – 7.39]	0.60 [0.14 – 3.57]
	> 110 sa ≤ 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]
Kura ta' DVT, kura ta' PE u prevenzjoni ta' DVT u PE (VTE) rikorrenti			
30 mg darba kuljum	≥ 30 sa ≤ 50	2.21 [0.14 – 4.47]	0.22 [0.00 – 1.09]
60 mg darba kuljum*	> 50 sa ≤ 70	3.42 [0.19 – 6.13]	0.34 [0.00 – 3.10]
	> 70 sa ≤ 90	2.97 [0.24 – 5.82]	0.24 [0.00 – 1.77]
	> 90 sa ≤ 110	2.82 [0.14 – 5.31]	0.20 [0.00 – 2.52]
	> 110 sa ≤ 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]

\*Tnaqqis fid-doża għal 30 mg għal piz baxx tal-ġisem ta' ≤ 60 kg jew inibituri speċifiċi ta' P-gp fl-istess hin

<sup>1</sup> Wara d-doża hu ekwivalenti għas-C<sub>max</sub> (kampjuni wara d-doża ttiehdu 1 – 3 sigħat wara l-għoti ta' edoxaban)

<sup>2</sup> Qabel id-doża hu ekwivalenti għas-C<sub>min</sub>

Għalkemm il-kura b'edoxaban ma tehtieg l-ebda monitoraġġ ta' rutina, l-effett fuq l-antikoagulazzjoni jista' jiġi stmat permezz ta' assaġġ kwantitattiv ikkalibrat ta' anti-FXa li jista' jkun utli f'sitwazzjonijiet eċċezzjonali fejn l-għarfien tal-esponiment ta' edoxaban jista' jgħin biex jinforma deċiżjonijiet kliniċi, eż., doża eċċessiva u operazzjoni ta' emergenza (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Sessjoni ta' emodjalisi li damet 4 sigħat naqqset l-esponimenti totali ta' edoxaban b'inqas minn 9%.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied urew farmakokinetika u farmakodinamika komparabbli mal-grupp ta' kontroll imqabbel tagħhom. Edoxaban ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

### *Sess tal-persuna*

Wara li ġie kkunsidrat il-piż tal-ġisem, is-sess tal-persuna ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti addizzjonali fuq il-farmakokinetika ta' edoxaban f'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni fl-istudju ta' Fażi 3 f'NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

### *Origini etnika*

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-istudju ENGAGE AF-TIMI 48, l-esponiment massimu u l-esponiment totali f'pazjenti Asjatiċi u mhux Asjatiċi, kienu komparabbli.

### *Piż tal-ġisem*

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-istudju ENGAGE AF-TIMI 48 f'NVAF, is- $C_{max}$  u l-AUC f'pazjenti b'medjan ta' piż baxx tal-ġisem (55 kg) żdiedu b'40% u 13%, rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti b'medjan ta' piż għoli tal-ġisem (84 kg). Fl-istudji kliniċi ta' Fażi 3 (kemm indikazzjonijiet NVAF kif ukoll VTE), pazjenti b'piż tal-ġisem ta'  $\leq 60$  kg kellhom tnaqqis ta' 50% fid-doża ta' edoxaban u kellhom effikaċja simili u inqas emorraġija meta mqabbla ma' warfarin.

### Relazzjoni(-jiet) farmakokinetika(-i)/farmakodinamika(-i)

PT, INR, aPTT u anti-FXa jikkorrelaw b'mod lineari mal-koncentrazzjonijiet ta' edoxaban.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer jew fototossicità, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

### Tossikoloġija riproduttiva

Edoxaban wera emorraġija vaginali f'doži oġhla fil-firien u fil-fniek, iżda ma kellu l-ebda effetti fil-prestazzjoni riproduttiva ta' firien ġenituri.

Fil-firien, ma ġew osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa.

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni fl-animali, il-fniek urew żieda fl-inċidenza ta' varjazzjonijiet fil-bużżieqa tal-marrara f'dożaġġ ta' 200 mg/kg li hu madwar 65 darba tad-doża massima rakkomandata fil-bniedem (MRHD) ta' 60 mg/jum, ibbażat fuq l-erja totali tas-superfiċje tal-ġisem f' $mg/m^2$ . Żieda fit-telf ta' tqala wara l-impjantazzjoni seħħ fil-firien f'doża ta' 300 mg/kg/jum (madwar 49 darba tal-MRHD) u fil-fniek f'doża ta' 200 mg/kg/jum (madwar 65 darba tal-MRHD) rispettivament.

Edoxaban tneħħa fil-halib tas-sider ta' firien li kienu jreddgħu.

### Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Is-sustanza attiva edoxaban tosilate hi persistenti fl-ambjent (għal istruzzjonijiet dwar ir-rimi ara sezzjoni 6.6).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-qalba tal-pillola

Mannitol (E421)  
Pregelatinised starch  
Crospovidone (E1202)  
Hydroxypropylcellulose (E463)

Magnesium stearate (E470b)

### Kisja tar-rita

Hypromellose (E464)  
Macrogol (8000)  
Titanium dioxide (E171)  
Talc (E553b)  
Carnauba wax

*Roteas 15 mg, pilloli miksija b'rita*  
Iron oxide yellow (E172)  
Iron oxide red (E172)

*Roteas 30 mg, pilloli miksija b'rita*  
Iron oxide red (E172)

*Roteas 60 mg, pilloli miksija b'rita*  
Iron oxide yellow (E172)

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

## **6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

### Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-PVC/Aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 10 pilloli miksija b'rita.  
PVC/Folji tad-doża tal-unità ipperforati tal-aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 10 x 1 pilloli miksija b'rita.

### Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-PVC/Aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 pillola miksija b'rita.  
PVC/Folji tad-doża tal-unità ipperforati tal-aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 10 x 1, 50 x 1 u 100 x 1 pillola miksija b'rita.  
Fliexken tal-HDPE b'tap bil-kamin tal-PP li fihom 90 pillola miksija b'rita.

### Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-PVC/Aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 pillola miksija b'rita.  
PVC/Folji tad-doża tal-unità ipperforati tal-aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 10 x 1, 50 x 1 u 100 x 1 pillola miksija b'rita.  
Fliexken tal-HDPE b'tap bil-kamin tal-PP li fihom 90 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Il-Ġermanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita

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

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' April, 2017

Data tal-aħħar tiġdid:

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET  
RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-  
PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen, Bayern  
Il-Ġermanja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib..

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Roteas f'kull Stat Membru, l-MAH irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi media tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm, mal-awtorità kompetenti nazzjonali (national competent authority, NCA).

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex itaffi r-riskju ta' hruġ ta' demm jew emorragija serja f'pazjenti kkurati b'Roteas, billi jiġi żgurat l-għarfien tal-persuna li toħroġ ir-riċett, u billi jipprovdi gwida dwar għażla adatta tal-pazjent, dożaġġ korrett kif ukoll l-immaniġġjar tar-riskju.

Il-programm hu mmirat ukoll biex jiżgura li l-professjonisti fil-qasam mediku li jkun beħsiebhom jippreskrivu Roteas, ikunu konxji tal-kard ta' allert tal-pazjent li trid tingħata lil, tiġi diskussa mal-pazjenti kollha kkurati b'Roteas.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Roteas jkun fis-suq, il-professjonisti kollha fil-qasam mediku li huma mistennija li jużaw Roteas, jiġu pprovduti bil-materjal edukattiv li ġej:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC)
- Gwida għal min qed jagħti r-riċetta għall-professjonisti fil-qasam mediku
- Kard ta' allert tal-pazjent

Il-gwida għal min qed jagħti r-riċetta għall-professjonisti fil-qasam mediku għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Informazzjoni rilevanti dwar ir-riskju ta' ħruġ ta' demm
- Dettalji tal-popolazzjoni li potenzjalment tinsab f'riskju ogħla ta' ħruġ ta' demm
- Kontraindikazzjonijiet
- Rakkomandazzjonijiet għal aġġustament tad-doża f'popolazzjonijiet li jkunu f'riskju, li jinkludu pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied, piż baxx tal-ġisem u l-użu fl-istess ħin ta' inibituri ta' P-gp
- Gwida dwar kif wiehed għandu jaqleb minn jew għal kura b'Roteas
- Gwida dwar operazzjoni jew proċedura invażiva, u twaqqif temporanju
- Immaniġġjar ta' sitwazzjonijiet ta' doża eċċessiva u emorragija
- L-użu ta' testijiet tal-koagulazzjoni u l-interpretazzjoni tagħhom
- Li l-pazjenti kollha għandhom jiġu pprovduti b'kard ta' allert tal-pazjent, u għandhom jingħataw parir dwar:
  - Is-sinjali jew sintomi ta' ħruġ ta' demm u meta għandhom ifittxu parir minn fornitur fil-qasam mediku
  - L-importanza ta' konformità mal-kura
  - Il-ħtieġa li jzommu fuqhom il-kard ta' allert tal-pazjent il-ħin kollu
  - Il-ħtieġa li jinfurmaw lil professjonisti fil-qasam mediku li huma qed jieħdu Roteas jekk ikollhom bżonn ta' kwalunkwe operazzjoni jew proċedura invażiva.

Il-kard ta' allert tal-pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin dwar is-sigurtà:

- Is-sinjali jew sintomi ta' ħruġ ta' demm u meta l-pazjenti għandhom ifittxu attenzjoni medika
- L-importanza ta' konformità mal-kura
- Il-ħtieġa li jzommu fuqhom il-kard ta' allert tal-pazjent il-ħin kollu
- Il-ħtieġa li jinfurmaw lil professjonisti fil-qasam mediku li huma qed jieħdu Roteas jekk ikollhom bżonn ta' kwalunkwe operazzjoni jew proċedura invażiva.

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GHAL 15 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Roteas 15 mg, pilloli miksija b'rita  
edoxaban

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg ta' edoxaban (b'hala tosilate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pilloli miksija b'rita  
10 x 1 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN  
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI  
MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK  
HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1152/001 10 pilloli miksija b'rita  
EU/1/16/1152/002 10 x 1 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Roteas 15 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA TA' 10 PILLOLI MIKSIJA B'RITA GHAL 15 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Roteas 15 mg, pilloli miksija b'rita  
edoxaban

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Berlin-Chemie (logo)

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA TAD-DOŻA TAL-UNITÀ TA' 10 x 1 PILLOLI MIKSIJA B'RITA GHAL 15 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Roteas 15 mg, pilloli miksija b'rita  
edoxaban

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Berlin-Chemie (logo)

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GHAL 30 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Roteas 30 mg, pilloli miksija b'rita  
edoxaban

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg ta' edoxaban (bħala tosilate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pilloli miksija b'rita  
14-il pillola miksija b'rita  
28 pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita  
56 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
84 pillola miksija b'rita  
90 pillola miksija b'rita  
98 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita  
10 x 1 pillola miksija b'rita  
50 x 1 pillola miksija b'rita  
100 x 1 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1152/003 10 pilloli miksija b'rita  
EU/1/16/1152/004 14-il pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/005 28 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/006 30 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/007 56 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/008 60 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/009 84 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/010 90 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/011 98 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/012 100 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/013 10 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/014 50 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/015 100 x 1 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Roteas 30 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA TA' 10 PILLOLI MIKSIJA B'RITA GHAL 30 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Roteas 30 mg, pilloli miksija b'rita  
edoxaban

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Berlin-Chemie (logo)

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA TA' 14-IL PILLOLA MIKSIJA B'RITA GHAL 30 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Roteas 30 mg, pilloli miksija b'rita  
edoxaban

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Berlin-Chemie (logo)

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

MON, TUE, WED, THU, FRI, SAT, SUN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA TAD-DOŻA TAL-UNITÀ TA' 10 x 1 PILLOLA MIKSIJA B'RITA GHAL 30 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita  
edoxaban

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Berlin-Chemie (logo)

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA GHALL-FLIXKUN TAL-HDPE GHAL 30 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita  
edoxaban

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg ta' edoxaban (bħala tosilate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

90 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**



**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1152/029      90 pillola miksija b'rita      (Flixkun tal-HDPE)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib. (applikabbli għat-tikketta tal-flixkun biss)

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Roteas 30 mg (applikabbli għall-kartuna ta' barra biss, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. (applikabbli għall-kartuna ta' barra biss, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC (applikabbli għall-kartuna ta' barra biss, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)  
SN (applikabbli għall-kartuna ta' barra biss, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)  
NN (applikabbli għall-kartuna ta' barra biss, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GHAL 60 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Roteas 60 mg, pilloli miksija b'rita  
edoxaban

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ta' edoxaban (bħala tosilate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pilloli miksija b'rita  
14-il pillola miksija b'rita  
28 pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita  
56 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
84 pillola miksija b'rita  
90 pillola miksija b'rita  
98 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita  
10 x 1 pillola miksija b'rita  
50 x 1 pillola miksija b'rita  
100 x 1 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1152/016 10 pilloli miksija b'rita  
EU/1/16/1152/017 14-il pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/018 28 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/019 30 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/020 56 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/021 60 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/022 84 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/023 90 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/024 98 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/025 100 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/026 10 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/027 50 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1152/028 100 x 1 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Roteas 60 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA TA' 10 PILLOLI MIKSIJA B'RITA GHAL 60 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Roteas 60 mg, pilloli miksija b'rita  
edoxaban

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Berlin-Chemie (logo)

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA TA' 14-IL PILLOLA MIKSIJA B'RITA GHAL 60 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Roteas 60 mg, pilloli miksija b'rita  
edoxaban

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Berlin-Chemie (logo)

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

MON, TUE, WED, THU, FRI, SAT, SUN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA TAD-DOŻA TAL-UNITÀ TA' 10 x 1 PILLOLA MIKSIJA B'RITA GHAL 60 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita  
edoxaban

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Berlin-Chemie (logo)

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA GHALL-FLIXKUN TAL-HDPE GHAL 60 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita  
edoxaban

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ta' edoxaban (bħala tosilate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

90 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**



**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1152/030 90 pillola miksija b'rita (Flixkun tal-HDPE)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib. (applikabbli għat-tikketta tal-flixkun biss)

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Roteas 60 mg (applikabbli għall-kartuna ta' barra biss, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. (applikabbli għall-kartuna ta' barra biss, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC (applikabbli għall-kartuna ta' barra biss, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)  
SN (applikabbli għall-kartuna ta' barra biss, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)  
NN (applikabbli għall-kartuna ta' barra biss, mhux applikabbli għat-tikketta tal-flixkun)

## KARD TA' ALLERT TAL-PAZJENT

### KARD TA' ALLERT TAL-PAZJENT

#### Roteas

pilloli miksija b'rita  
**edoxaban**

Jekk jogħġbok zomm din il-kard fuqek il-hin kollu.

Ippreżentaha lill-professjonist fil-qasam mediku, lill-ispizjar, lill-kirurgu jew lid-dentist tiegħek qabel kwalunkwe kura jew intervent mediku.

### INFORMAZZJONI DWAR IL-PAZJENT

Isem tal-pazjent:

Data tat-twelid:

F'każ ta' emerġenza, jekk jogħġbok ikkuntattja lil:

Isem:

Numru tat-telefon:

### INFORMAZZJONI DWAR IL-KURA

(Biex timentela minn tabib)

Roteas ġie preskritt f'doża ta' darba kuljum ta':           mg

Mibdi nhar                   /           (xx/ss)

Tip ta' demm:

Mediċini/kundizzjonijiet oħrajn:

### INFORMAZZJONI DWAR MIN QED JAGHTI R-RIĊETTA

Għal aktar informazzjoni jew f'każ ta' emerġenza, jekk jogħġbok ikkuntattja lil:

Isem tat-tabib:

Numru tat-telefon, timbru tal-prattika:

Firma tat-tabib:

### INFORMAZZJONI GHALL-PROFESSJONISTI FIL-QASAM MEDIKU

- Roteas hu antikoagulant orali b'inibitur ta' fattur Xa.
- Meta tkun meħtieġa proċedura invażiva, Roteas għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel, u għandu jkun hemm kawtela adattata.
- Roteas jista' jżid ir-riskju ta' emorraġija. F'każ ta' emorraġija klinikament sinifikanti, waqqaf il-kura immedjatament.

- Testijiet tal-koagulazzjoni, bħal proporzjon normalizzat internazzjonali (INR), ħin tal-prothrombin (PT), jew ħin ta' thromboplastin parzjali attiv (aPTT), mhumiex kejl utli tal-effett ta' Roteas. Madankollu, assaġġ ta' anti-Fattur Xa ikkalibrat jista' jgħin biex jittiehdu deċiżjonijiet kliniċi.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SKP) għal aktar informazzjoni.

Berlin-Chemie [LOGO]

## DWAR IL-KURA TIEGHEK

Inti ngħatajt riċetta għal Roteas, mediċina antikoagulanti, li traqqaq id-demm tiegħek u tgħinek tipprevjeni li tbatu minn emboli tad-demm. Hu importanti li tiegħu l-mediċina tiegħek eżattament skont l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek.

- Jekk tinsa tiegħu doża, huwa immedjatament u mbagħad kompli l-għada bħas-soltu –m'għandekx tiegħu d-doppju tad-doża f'jum wiehed.
- M'għandekx tibda kwalunkwe mediċini oħrajn (li jinkludu dawk li jinxtrow mingħajr riċetta) mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek.
- Tiqafx tiegħu Roteas mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek, għax dan jista' jżid ir-riskju tiegħek li tiżviluppa embolu tad-demm.
- Jekk jogħġbok aqra l-Fuljett ta' Tagħrif li jinsab f'kull pakkett ta' Roteas.

## META GħANDEK TFITTEX PARIR MEDIKU

### RISKJU TA' EMORRAĠIJA

Meta tiegħu mediċina antikoagulanti bħal Roteas, dan jista' jżid ir-riskju tiegħek għal emorraġija. Għalhekk hu importanti li tkun konxju tas-sinjali u tas-sintomi possibbli ta' emorraġija u biex tkellem lit-tabib **immedjatament** jekk ikollok kwalunkwe minn dawn li ġejjin:

- Tbenġil jew emorraġija taħt il-ġilda
- Demm fl-awrina
- Tisgħol id-demm
- Tirremetti d-demm jew materjal li jkun qisu kafè mithun
- Tinfaraġ jew ikollok qatgħat li jieħdu żmien twil biex id-demm jieqaf ħiereg minnhom
- Ippurgar lewn il-qatran
- Sturdament jew uġiġħ ta' ras għal għarrieda
- Gheja inspjegabbli
- Emorraġija vaġinali mhux normali, li tinkludi mestrwazzjoni b'ammont kbir ta' demm jew li tkun fit-tul

Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok kwalunkwe sintomi mhux tas-soltu.

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**Roteas 15 mg, pilloli miksija b'rita**  
**Roteas 30 mg, pilloli miksija b'rita**  
**Roteas 60 mg, pilloli miksija b'rita**  
edoxaban

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Roteas u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Roteas
3. Kif għandek tieħu Roteas
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Roteas
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

## 1. X'inhu Roteas u għalxiex jintuża

Roteas fih is-sustanza attiva edoxaban u jappartjeni għal grupp ta' medicini msejhin antikoagulanti. Din il-medicina tgħin sabiex timpedixxi milli jiffurmaw emboli tad-demem. Jaħdem billi jimblokka l-attività ta' fattur Xa, li hu komponent importanti tal-emboli tad-demem.

Roteas jintuża fl-adulti biex:

- **jipprevjeni l-formazzjoni ta' emboli tad-demem fil-moħħ** (puplesija) **u f'vini jew arterji oħrajn fil-ġisem** jekk ikollhom forma ta' ritmu irregolari tal-qalb imsejjah fibrillazzjoni atrijali mhux valvulari u mill-inqas fattur ta' riskju wieħed addizzjonali, bħal insuffiċjenza tal-qalb, puplesija preċedenti jew pressjoni għolja;
- **għat-trattament ta' emboli tad-demem fil-vini tar-riglejn** (trombozi tal-vini profondi) **u fil-vini jew arterji tal-pulmun** (emboliżmu pulmonari), u biex **jigi evitat li jerggħu jsehhu emboli tad-demem fil-vini jew arterji tar-riglejn u/jew tal-pulmun.**

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Roteas

### Tihux Roteas

- jekk inti allergiku għal edoxaban jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk għandek fsada emorragija attiva
- jekk għandek marda jew kondizzjoni li żżid ir-riskju ta' fsada serja (eż. ulċera fl-istonku, korriment jew fsada fil-moħħ jew kirurgija reċenti fil-moħħ jew l-għajnejn)
- jekk qed tieħu medicini oħrajn biex jipprevjenu tagħqid tad-demem (eż. warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban jew eparina), ħlief meta tkun qed tibdel il-kura ta' kontra t-tagħqid tad-demem jew waqt li qed tieħu eparina minn pajp f'vina jew f'arterja biex dan jinżamm miftuħ
- jekk għandek marda tal-fwied li twassal għal zieda fir-riskju ta' fsada
- jekk għandek pressjoni għolja mhux ikkontrollata
- jekk inti tqila jew qed tredda'

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Roteas.

- jekk għandek żieda fir-riskju ta' emorraġija, kif jista' jkun il-każ jekk għandek kwalunkwe minn dawn li ġejjin:
  - mard tal-kliewi li jinsab fl-aħħar stadju jew jekk qiegħed fuq id-dijalisi
  - mard sever tal-fwied
  - disturbi ta' emorraġija
  - problema fil-vini jew arterji fin-naħa ta' wara t'għajnejk (retinopatija)
  - emorraġija riċenti f'moħħok (emorraġija intrakranjali jew intracerebrali)
  - problemi fil-vini jew arterji fil-moħħ jew fix-xewka tad-dahar
- jekk għandek valvola mekkanika tal-qalb

Roteas 15 mg għandu jintuża biss meta tibdel minn Roteas 30 mg għal antagonist ta' vitamina K (eż. warfarin) (ara sezzjoni 3. Kif għandek tieħu Roteas).

Oqgħod attent b'mod speċjali b'Roteas,

- jekk taf li għandek marda msejha sindrome antifosfolipid (disturb tas-sistema immunitarja li jikkawża żieda fir-riskju għal emboli tad-demem), għid lit-tabib tiegħek li ser jiddeċiedi jekk il-kura għandhiex bżonn tinbidel.

Jekk ikollok bżonn ta' operazzjoni,

- huwa importanti ħafna li tieħu Roteas qabel u wara l-operazzjoni fil-hinijiet eżatti li qallek it-tabib tiegħek. Jekk ikun possibbli, Roteas għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel operazzjoni. It-tabib tiegħek se jstabbilixxi meta għandek tibda Roteas mill-ġdid. F'sitwazzjonijiet ta' emergenza t-tabib tiegħek jgħin biex jiġu ddeterminati l-azzjonijiet adattati rigward Roteas.

## Tfal u adolexxenti

Roteas mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. M'hemmx tagħrif dwar l-użu tiegħu fit-tfal u adolexxenti.

## Mediċini oħra u Roteas

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

*Jekk qed tieħu xi waħda minn dawn li ġejjin:*

- xi mediċini għal infezzjonijiet tal-fungu (eż. ketoconazole);
- mediċini għall-kura ta' taħbit mhux normali tal-qalb (eż. dronedarone, quinidine, verapamil);
- mediċini oħrajn biex inaqqsu t-tagħqid tad-demem (eż. eparina, clopidogrel jew antagonisti ta' vitamina K bħal warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon jew dabigatran, rivaroxaban, apixaban);
- mediċini antibijotiċi (eż. erythromycin);
- mediċini biex jipprevjenu r-rifjut ta' organu wara trapjant (eż. ciclosporin);
- mediċini kontra l-infjammazzjoni u li jtaffu l-uġiġħ (eż. naproxen jew acetylsalicylic acid);
- mediċini antidepressivi msejha inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonina jew inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonina-norepinefrina;

**Jekk kwalunkwe minn dawn t'hawn fuq japplikaw għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel tieħu Roteas, għax dawn il-mediċini jista' jżidu l-effetti ta' Roteas u ċ-ċans ta' emorraġija mhux mixtieq. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'Roteas u jekk għandekx tinzamm taħt osservazzjoni.**

*Jekk qed tieħu xi waħda minn dawn li ġejjin:*

- xi mediċini għall-kura tal-epilessija (eż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital)

- St John's Wort, prodott mill-hxejjex li jintuża għall-ansjetà u depressjoni hafifa
- rifampicin, medicina antibijotika

**Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek** qabel tiegħu Roteas, għax l-effett ta' Roteas jista' jkun imnaqqas. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'Roteas u jekk għandekx tinzamm taht osservazzjoni.

### **Tqala u treddigh**

Tihux Roteas jekk inti tqila jew qed tredra'. Jekk hemm ċans li tista' toħroġ tqila, uża kontraċettiv affidabbli waqt li tkun qed tiegħu Roteas. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu Roteas, għid lit-tabib tiegħek immedjatament, li mbagħad jiddeċiedi kif għandek tkun ikkurata.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Roteas m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

## **3. Kif għandek tiegħu Roteas**

Dejjem għandek tiegħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tiegħu**

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' **60 mg** kuljum.

- **jekk għandek indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi**, id-doża tista' titnaqqas għal pillola waħda ta' **30 mg** kuljum mit-tabib tiegħek.
- **jekk il-piż ta' ġismek hu ta' 60 kg jew inqas**, id-doża rakkomandata hi ta' pillola waħda ta' **30 mg** darba kuljum.
- **jekk it-tabib tiegħek tak riċetta għal medicini maghrufa bhala inibituri ta' P-gp:** ciclosporin, dronedarone, erythromycin, jew ketoconazole, id-doża rakkomandata hi ta' pillola waħda ta' **30 mg** darba kuljum.

### **Kif għandek tiegħu l-pillola**

Ibla' l-pillola, preferibbilment mal-ilma.

Roteas jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk għandek diffikultà biex tibra' l-pillola shiħa, kellem lit-tabib tiegħek dwar modi oħra kif tiegħu Roteas. Il-pillola tista' tiġi mfarrka u mħallta mal-ilma jew mal-puree tat-tuffieħ immedjatament qabel tohodha. Jekk meħtieġ, it-tabib jista' wkoll jagħtik il-pillola mfarrka Roteas permezz ta' tubu ġol-istonku.

### **It-tabib tiegħek jista' jibdel il-kura tiegħek bl-antikoagulanti kif ġej:**

*Meta tibdel minn antagonisti ta' vitamina K (eż. warfarin) għal Roteas*

Waqqaf it-teħid tal-antagonist ta' vitamina K (eż. warfarin). It-tabib tiegħek se jkollu bżonn ikejjel id-demmi u se jagħtik istruzzjonijiet dwar meta għandek tibda tiegħu Roteas.

*Meta tibdel minn antikoagulanti orali mhux VKA (dabigatran, rivaroxaban, jew apixaban) għal Roteas*

Waqqaf it-teħid tal-medicini li kont qed tiegħu (eż. dabigatran, rivaroxaban, jew apixaban) u ibda hu Roteas fil-ħin tad-doża skedata li jkun immiss.

*Meta tibdel minn antikoagulanti parenterali (eż. eparin) għal Roteas*

Waqqaf it-teħid tal-antikoagulant (eż. eparina) u ibda hu Roteas fil-ħin tad-doża skedata tal-antikoagulant li jkun immiss.

*Meta tibdel minn Roteas għal antagonisti ta' vitamina K (eż. warfarin)*

Jekk bħalissa qed tiegħu 60 mg ta' Roteas:

It-tabib tiegħek se jgħidlek biex tnaqqas id-doża tiegħek ta' Roteas għal pillola ta' 30 mg pillola darba kuljum u biex teħodha flimkien ma' antagonist ta' vitamina K (eż. warfarin). It-tabib tiegħek se jkollu bżonn ikejjel id-demmm u se jagħtik istruzzjonijiet dwar meta għandek tieqaf tiegħu Roteas.

Jekk bħalissa qed tiegħu 30 mg (doża mnaqqsa) ta' Roteas:

It-tabib tiegħek se jgħidlek biex tnaqqas id-doża tiegħek ta' Roteas għal pillola ta' 15 mg pillola darba kuljum u biex teħodha flimkien ma' antagonist ta' vitamina K (eż. warfarin). It-tabib tiegħek se jkollu bżonn ikejjel id-demmm u se jagħtik istruzzjonijiet dwar meta għandek tieqaf tiegħu Roteas.

*Meta tibdel minn Roteas għal antikoagulanti orali mhux VKA (dabigatran, rivaroxaban, jew apixaban)*

Waqqaf it-teħid ta' Roteas u ibda l-antikoagulant mhux VKA (eż. dabigatran, rivaroxaban, jew apixaban) fil-hin tad-doża skedata ta' Roteas li jkun imiss.

*Meta tibdel minn Roteas għal antikoagulanti parenterali (eż. eparin)*

Waqqaf it-teħid ta' Roteas u ibda l-antikoagulant parenterali (eż. eparina) fil-hin tad-doża skedata ta' Roteas li jkun imiss.

#### **Pazjenti li tkun se ssirilhom kardjoverżjoni:**

Jekk ikun jeħtieġ li t-taħbit ta' qalb mhux normali tiegħek jingab lura għan-normal bi proċedura msejha kardjoverżjoni, hu Roteas fil-hinijiet li t-tabib tiegħek jgħidlek biex tiegħu, biex tipprevjeni emboli tad-demmm fil-moħħ u f'vini/arterji oħrajn fil-gisem tiegħek.

#### **Jekk tiegħu Roteas aktar milli support**

Ikkuntattja it-tabib tiegħek immedjatament jekk tkun ħadt pilloli żejda ta' Roteas.

Jekk tiegħu Roteas aktar milli rakkomandat, jista' jkollok zieda fir-riskju ta' emorraġija.

#### **Jekk tinsa tiegħu Roteas**

Għandek tiegħu l-pillola immedjatament u mbagħad tkompli l-għada bil-pillola darba kuljum bħas-soltu. M'għandekx tiegħu doża doppja fl-istess jum biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

#### **Jekk tieqaf tiegħu Roteas**

Tiqafx tiegħu Roteas mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel, għax Roteas jikkura u jipprevjeni kundizzjonijiet serji.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Bħal medicini simili oħrajn (medicini biex inaqqsu t-tagħqid tad-demmm), Roteas jista' jikkawża emorraġija li jista' potenzjalment jkun ta' periklu għall-ħajja. F'xi każijiet, l-emorraġija tista' ma tkunx ovvja.

Jekk ikollok xi każ ta' emorraġija li ma tiqafx waħedha jew jekk ikollok sinjali ta' emorraġija eċċessiva (dghjufija eċċezzjonali, għeja, sfurija fil-gilda, sturdament, uġiġħ ta' ras jew nefha mhux spjegabbli) kellek it-tabib tiegħek immedjatament.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li josservak aktar mill-qrib jew jibdel il-medicina tiegħek.

#### **Lista globali ta' effetti sekondarji possibbli:**

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- uġiġħ fl-istonku;



- testijiet tad-demmm tal-fwied b'riżultat anormali;
- emorraġija mill-ġilda jew taħt il-ġilda;
- anemija (livelli baxxi ta' ċelluli tad-demmm ħomor);
- jinfaraġ l-imnieher;
- emorraġija mill-vaġina;
- raxx;
- emorraġija fl-imsaren;
- emorraġija mill-ħalq u/jew mill-gerżuma;
- issib id-demmm fl-awrina;
- emorraġija wara korriment (titqiba);
- emorraġija fl-istonku;
- sturdament;
- tħossok imdardar;
- uġiġħ ta' ras;
- ħakk.

**Mħux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- tipi oħrajn ta' emorraġija;
- emorraġija fl-ġhajnejn;
- emorraġija minn ferita kirurġika wara operazzjoni;
- emorraġija meta tisgħol;
- emorraġija fil-moħħ;
- emorraġija ta' tipi oħrajn;
- numru mnaqqas ta' plejtlits fid-demmm (li jista' jaffettwa t-tagħqid);
- reazzjoni allergika;
- urtikarja.

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):

- emorraġija fil-muskoli;
- emorraġija fil-ġogi;
- emorraġija fiż-żaqq;
- emorraġija fil-qalb;
- emorraġija fil-kranju;
- emorraġija wara proċedura kirurġika;
- xokk allergiku;
- nefħa fi kwalunkwe parti tal-ġisem minħabba reazzjoni allergika

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħzen Roteas**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u fuq kull folja jew flixkun wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Roteas

- Is-sustanza attiva hi edoxaban (bħala tosilate).

#### Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 15 mg ta' edoxaban (bħala tosilate).

#### Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 30 mg ta' edoxaban (bħala tosilate).

#### Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 60 mg ta' edoxaban (bħala tosilate).

- Is-sustanzi l-oħra huma:

#### Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola: mannitol (E421), pregelatinised starch, crospovidone (E1202), hydroxypropyl cellulose (E463), magnesium stearate (E470b).

Kisja tar-rita: hypromellose (E464), macrogol (8000), titanium dioxide (E171), talc (E553b), carnauba wax, iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172).

#### Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola: mannitol (E421), pregelatinised starch, crospovidone (E1202), hydroxypropyl cellulose (E463), magnesium stearate (E470b).

Kisja tar-rita: hypromellose (E464), macrogol (8000), titanium dioxide (E171), talc (E553b), carnauba wax, iron oxide red (E172).

#### Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola: mannitol (E421), pregelatinised starch, crospovidone (E1202), hydroxypropyl cellulose (E463), magnesium stearate (E470b).

Kisja tar-rita: hypromellose (E464), macrogol (8000), titanium dioxide (E171), talc (E553b), carnauba wax, iron oxide yellow (E172).

### Kif jidher Roteas u l-kontenut tal-pakkett

Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn orangjo, tondi (dijametru ta' 6.7 mm) u mnaqqxa b'"DSC L15" fuq naħa waħda.

Jigu f'folji f'kaxxi tal-kartun ta' 10 pilloli miksija b'rita jew folji tad-doża tal-unità f'kaxxi tal-kartun ta' 10 x 1 pillola miksija b'rita.

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn roża, tondi (dijametru ta' 8.5 mm) u mnaqqxa b'"DSC L30" fuq naħa waħda.

Jigu f'folji f'kaxxi tal-kartun ta' 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 jew 100 pillola miksija b'rita jew folji tad-doża tal-unità f'kaxxi tal-kartun ta' 10 x 1, 50 x 1, jew 100 x 1 pillola miksija b'rita, jew fi fliexken ta' 90 pillola miksija b'rita.

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn isfar, tondi (dijametru ta' 10.5 mm) u mnaqqxa b'"DSC L60" fuq naħa waħda.

Jigu f'folji f'kaxxi tal-kartun ta' 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 jew 100 pillola miksija b'rita jew folji tad-doża tal-unità f'kaxxi tal-kartun ta' 10 x 1, 50 x 1, jew 100 x 1 pillola miksija b'rita, jew fi fliexken ta' 90 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Il-Ġermanja

**Manifattur**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.