

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Roteas 15 mg filmsko obložene tablete
Roteas 30 mg filmsko obložene tablete
Roteas 60 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Roteas 15 mg filmsko obložene tablete

Ena 15 mg filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg edoksabana (v obliki tozilata).

Roteas 30 mg filmsko obložene tablete

Ena 30 mg filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg edoksabana (v obliki tozilata).

Roteas 60 mg filmsko obložene tablete

Ena 60 mg filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg edoksabana (v obliki tozilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Roteas 15-miligramske filmsko obložene tablete

Oranžne, okrogle filmsko obložene tablete, premera 6,7 mm, z vtisnjenim napisom "DSC L15".

Roteas 30-miligramske filmsko obložene tablete

Rožnate, okrogle filmsko obložene tablete, premera 8,5 mm, z vtisnjenim napisom "DSC L30".

Roteas 60-miligramske filmsko obložene tablete

Rumene, okrogle filmsko obložene tablete, premera 10,5 mm, z vtisnjenim napisom "DSC L60".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Roteas je indicirano za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAf - Non-Valvular Atrial Fibrillation) z enim ali več dejavniki tveganja, kot so kongestivno popuščanje srca, hipertenzija, starost ≥ 75 let, sladkorna bolezen, predhodna možganska kap ali prehodna možganska ishemija (TIA - Transient Ischaemic Attack).

Zdravilo Roteas je indicirano za zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter za preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih (za hemodinamično nestabilne bolnike s PE glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije

Priporočeni odmerek je 60 mg edoksabana enkrat na dan.

Zdravljenje bolnikov z NVAF z edoksabanom je treba nadaljevati dolgo časa.

Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE (VTE)

Priporočeni odmerek je 60 mg edoksabana enkrat na dan po začetni vsaj 5-dnevni uporabi parenteralnega antikoagulantna (glejte poglavje 5.1). Edoksabana in začetnega parenteralnega antikoagulantna ne smete dajati sočasno.

Trajanje terapije za zdravljenje GVT in PE (venske tromboembolije (VTE)) in preprečevanje ponovne VTE se določi individualno po skrbni oceni koristi zdravljenja glede na tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4). Kratkotrajna terapija (vsaj 3 mesece) naj temelji na prehodnih dejavnikih tveganja (npr. nedavna operacija, poškodba, imobilizacija), dolgotrajna terapija pa naj temelji na trajnih dejavnikih tveganja ali idiopatski GVT ali PE.

Za NVAF in VTE je priporočeni odmerek 30 mg edoksabana enkrat na dan pri bolnikih z enim ali več od naslednjih kliničnih dejavnikov:

- zmerna ali huda okvara ledvic (očistek kreatinina (CrCl) 15-50 ml/min),
- majhna telesna masa ≤ 60 kg,
- sočasna uporaba katerega od naslednjih inhibitorjev P-glikoproteina (P-gp): ciklosporin, dronedaron, eritromicin ali ketokonazol.

Preglednica 1: Povzetek odmerjanja pri NVAF in VTE (GVT in PE)

Povzetek smernic za odmerjanje		
priporočeni odmerek		60 mg edoksabana enkrat na dan
Priporočila za odmerjanje za bolnike z enim ali več naslednjih kliničnih dejavnikov:		
okvara ledvic	<i>zmerna ali huda (CrCl 15 – 50 ml/min)</i>	30 mg edoksabana enkrat na dan
majhna telesna masa	≤ 60 kg	
inhibitorji P-gp	<i>ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol</i>	

Pozabljeni odmerek

Če bolnik pozabi vzeti odmerek edoksabana, naj ga nemudoma vzame, potem pa naslednjega dne nadaljuje z jemanjem enkrat na dan, kot je priporočeno. Bolnik naj ne vzame dvakratnega predpisanega odmerka istega dne, da bi nadomestil pozabljeni odmerek. *Zamenjava edoksabana z drugim zdravilom in obratno*

Pri bolnikih z NVAF in VTE je pomembna neprekinjena antikoagulantna terapija. Možne so situacije, ko je upravičena sprememba antikoagulantne terapije (preglednica 2).

Preglednica 2: Zamenjava antikoagulantnih zdravil pri NVAF in VTE (DVT in PE)

Zamenjava drugega antikoagulanta z edoksabanom		
Zamenjava zdravila	z zdravilom	Priporočilo
antagonist vitamina K (VKA)	edoksaban	Ukinite VKA in začnite z edoksabanom, ko bo mednarodno normalizirano razmerje (INR) $\leq 2,5$.
drugi peroralni antikoagulant, razen VKA <ul style="list-style-type: none">• dabigatran• rivaroksaban• apiksaban	edoksaban	Ukinite dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban in začnite z edoksabanom ob času naslednjega odmerka peroralnega antikoagulanta (glejte poglavje 5.1).
parenteralni antikoagulant	edoksaban	Ta zdravila se ne smejo uporabljati sočasno. Subkutani antikoagulant (npr. heparin z majhno molekulsko maso (LMWH- low molecular weight heparin), fondaparinuks): ukinite subkutani antikoagulant in začnite dajati edoksaban ob času naslednjega načrtovanega odmerka subkutanega antikoagulanta.
		Intravenski nefracionirani heparin (UFH - unfractionated heparin): ukinite infuzijo in 4 ure pozneje začnite dajati edoksaban.

Zamenjava edoksabana z drugim antikoagulantom		
Zamenjava zdravila	z zdravilom	Priporočilo
edoksaban	VKA	<p>Med prehodom z edoksabana na VKA obstaja možnost nezadostne antikoagulacije. Med prehajanjem na alternativen antikoagulant morate zagotoviti neprekinjeno zadostno antikoagulacijo.</p> <p><i>Peroralna možnost:</i> bolnikom, ki trenutno prejemajo 60-miligramski odmerek, dajte 30-miligramski odmerek edoksabana enkrat na dan skupaj z ustreznim odmerkom VKA.</p> <p>Bolnikom, ki trenutno prejemajo 30-miligramski odmerek (zaradi enega ali več naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerna do huda okvara ledvic (CrCl 15 – 50 ml/min), majhna telesna masa ali uporaba z določenimi inhibitorji P-gp), dajte 15-miligramski odmerek edoksabana enkrat na dan skupaj z ustreznim odmerkom VKA.</p> <p>Bolniki naj ne vzamejo polnitvenega odmerka VKA, da bi takoj dosegli stabilen INR med 2 in 3. Priporočljivo je upoštevati vzdrževalni odmerek VKA, in če je bolnik prej jemal VKA, uporabiti veljavni algoritem zdravljenja z VKA, odvisnega od INR, v skladu z lokalno prakso.</p> <p>Ko se doseže stabilen $INR \geq 2,0$, edoksaban ukinite. Večina bolnikov (85 %) bi morala biti sposobna doseči $INR \geq 2,0$ v 14 dneh sočasnega zdravljenja z edoksabanom in VKA. Po 14 dneh je priporočljivo edoksaban ukiniti in še naprej titrirati VKA, da se doseže INR med 2 in 3.</p> <p>Prvih 14 dni sočasnega zdravljenja je priporočljivo meriti INR vsaj trikrat tik pred jemanjem dnevnega odmerka edoksabana, da se vpliv edoksabana na meritve INR kolikor mogoče zmanjša. Sočasno dajanje edoksabana in VKA lahko zveča INR po odmerku edoksabana za do 46 %.</p> <p><i>Parenteralna možnost:</i> ukinite edoksaban in bolniku dajte parenteralni antikoagulant in VKA ob času naslednjega načrtovanega odmerka edoksabana. Ko se doseže stabilen $INR \geq 2,0$, parenteralni antikoagulant ukinite in nadaljujte z VKA.</p>
edoksaban	peroralni antikoagulanti, razen VKA	Ukinite edoksaban in začnite z antikoagulantom, ki ni VKA, ob času naslednjega načrtovanega odmerka edoksabana.
edoksaban	parenteralni antikoagulanti	Teh zdravil ne smete uporabljati sočasno. Ukinite edoksaban in začnite s parenteralnim antikoagulantom ob času naslednjega načrtovanega odmerka edoksabana.

Posebne populacije

Starejši

Zmanjšanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pred začetkom zdravljenja z edoksabanom je treba pri vseh bolnikih oceniti delovanje ledvic prek izračuna CrCl, da izločite bolnike z boleznijo ledvic v končnem stadiju (t. j. CrCl < 15 ml/min) in da uporabite pravilen odmerek edoksabana pri bolnikih s CrCl 15 - 50 ml/min (30 mg enkrat na dan) in pri bolnikih s CrCl > 50 ml/min (60 mg enkrat na dan), ter takrat, ko se odločate glede uporabe edoksabana pri bolnikih z zvišanim CrCl (glejte poglavje 4.4).

Delovanje ledvic je treba oceniti tudi, če se med zdravljenjem pojavi sum na spremembo v delovanju ledvic (npr. hipovolemija, dehidracija in sočasna uporaba določenih zdravil).

Metoda, uporabljena za oceno delovanja ledvic (CrCl v ml/min) med kliničnim razvojem edoksabana, je bila Cockcroft-Gaultova metoda. Formula je naslednja:

- Za kreatinin v $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{starost [v letih]}) \times \text{masa [kg]} (\times 0,85 \text{ pri ženskah})}{\text{serumski kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Za kreatinin v mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{starost [v letih]}) \times \text{masa [kg]} (\times 0,85 \text{ pri ženskah})}{72 \times \text{serumski kreatinin [mg/dl]}}$$

Ta metoda je priporočena pri ocenjevanju CrCl bolnikov pred zdravljenjem z edoksabanom in med njim.

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (CrCl > 50 – 80 ml/min) je priporočeni odmerek 60 mg edoksabana enkrat na dan.

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (CrCl 15 – 50 ml/min) je priporočeni odmerek 30 mg edoksabana enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih, ki imajo bolezen ledvic v končnem stadiju (ESRD) (CrCl < 15 ml/min) ali so na dializi, uporabe edoksabana ne priporočajo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Uporaba edoksabana je kontraindicirana pri bolnikih z boleznijo jeter, ki imajo hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter edoksabana ne priporočajo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je priporočeni odmerek 60 mg edoksabana enkrat na dan (glejte poglavje 5.2). Edoksaban je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter previdno uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Bolnike z zvišanimi jetrnimi encimi (alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-transaminaza (AST) > 2 x zgornja meja normalnih vrednosti (ULN – Upper Limit of Normal)) ali celotnim bilirubinom $\geq 1,5$ x ULN so izključili iz kliničnih študij. Zato je treba edoksaban pri tej skupini bolnikov previdno uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pred uvajanjem edoksabana je treba opraviti testiranje funkcije jeter.

Telesna masa

Pri bolnikih s telesno maso ≤ 60 kg je priporočeni odmerek 30 mg edoksabana enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Spol

Zmanjšanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba zdravila Roteas z inhibitorji P-glikoproteina (P-gp)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravilo Roteas in naslednje inhibitorje P-gp: ciklosporin, dronedaron, eritromicin ali ketokonazol, je priporočeni odmerek 30 mg zdravila Roteas enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi amiodarona, kinidina ali verapamila ni potrebno nikakršno zmanjševanje odmerka (glejte poglavje 4.5).

Uporabe zdravila Roteas z drugimi inhibitorji P-gp, vključno z inhibitorji proteaze HIV, niso proučevali.

Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija

Pri bolnikih, ki bi lahko potrebovali kardioverzijo, je mogoče uvesti zdravilo Roteas ali nadaljevati z njegovo uporabo. Pri bolnikih, pri katerih se izvaja kardioverzija, vodena s transezofagealno ehokardiografijo (TEE), in ki niso bili predhodno zdravljeni z antikoagulantmi, je treba zdravljenje z zdravilom Roteas začeti vsaj **2 uri** pred kardioverzijo, da se zagotovi zadostna antikoagulacija (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Kardioverzijo je treba izvesti največ 12 ur po odmerku zdravila Roteas na dan posega.

Za vse bolnike, pri katerih se izvaja kardioverzija: Pred kardioverzijo se je treba prepričati, da je bolnik vzel zdravilo Roteas, kakor je bilo predpisano. Pri bolnikih, pri katerih se izvaja kardioverzija, se je treba pri odločitvah glede uvedbe in trajanja zdravljenja ravnati po uveljavljenih smernicah za zdravljenje z antikoagulantmi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost edoksabana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Edoksaban se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Če bolnik ne more pogoltniti celih tablet, je tablete zdravila Roteas mogoče zdrobiti in zmešati z vodo ali jabolčno čežano ter jih takoj peroralno zaužiti (glejte poglavje 5.2).

Tablete zdravila Roteas je mogoče tudi zdrobiti in suspendirati v majhni količini vode ter jih takoj aplicirati prek gastrične sonde, ki jo je treba nato izprati z vodo (glejte poglavje 5.2). Zdrobljene tablete zdravila Roteas so v vodi ali jabolčni čežani stabilne do 4 ure.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Klinično pomembna aktivna krvavitev.

Bolezen jeter, ki je povezana z motnjami strjevanja krvi in s klinično pomembnim tveganjem za krvavitve.

Poškodbe ali stanja, za katere se meni, da predstavljajo pomembno tveganje za velike krvavitve. To lahko vključuje aktivno ali nedavno razjedo v prebavilih, prisotno maligno neoplazmo z visokim tveganjem za krvavitve, nedavno poškodbo možganov ali hrbtenice, nedavni kirurški poseg na možganih, hrbtenici ali očeh, nedavno intrakranialno krvavitev, varice požiralnika ali sum nanje,

arteriovenske nepravilnosti, žilne anevrizme ali velike intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti.

Neobvladana težka hipertenzija.

Sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom, npr. nefracioniranim heparinom, heparinom z majhno molekulsko maso (enoksaparin, dalteparin in drugi), derivati heparina (fondaparinuks in drugi), peroralnimi antikoagulanti (varfarin, dabigatran eteksilat, rivaroksaban, apiksaban in drugi), razen v posebnih primerih zamenjave peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja (glejte poglavje 4.2) ali kadar se nefracionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Edoksaban 15 mg ni indiciran za monoterapijo, saj bi lahko prišlo do zmanjšane učinkovitosti. Indiciran je le v postopku prehoda z edoksabana 30 mg (bolniki z enim ali več kliničnimi dejavniki za zvečano izpostavljenost; glejte preglednico 1) na VKA, v kombinaciji z ustreznim odmerkom VKA (glejte preglednico 2, poglavje 4.2).

Nevarnost krvavitve

Edoksaban zvečuje tveganje krvavitve in lahko povzroči resno krvavitev, ki je lahko smrtna. Priporočljivo je, da se edoksaban, podobno kot drugi antikoagulanti, uporablja previdno pri bolnikih z zvečanim tveganjem za krvavitve. Zdravljenje z edoksabanom je treba prekiniti, če se pojavijo hude krvavitve (glejte poglavji 4.8 in 4.9)

V kliničnih preskušanjih so med dolgotrajnim zdravljenjem z edoksabanom pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, prebavil, rodil in sečil) in slabokrvnost kot pri zdravljenju z VKA. Poleg ustreznega kliničnega nadzora je za odkrivanje prikritih krvavitev lahko koristno laboratorijsko določanje vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno.

Pri številnih podskupinah bolnikov, ki so podrobno opredeljene v nadaljevanju, obstaja zvečano tveganje za krvavitve. Te bolnike je treba po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov zapletov s krvavitvami in anemije (glejte poglavje 4.8). Vsako nerazloženo zmanjšanje hemoglobina ali znižanje krvnega tlaka mora sprožiti iskanje mesta krvavitve.

Antikoagulantnega delovanja edoksabana ni mogoče zanesljivo spremljati s standardnimi laboratorijskimi testi.

Specifične učinkovine, ki bi nevtralizirala antikoagulantni učinek edoksabana, ni na voljo (glejte poglavje 4.9).

Hemodializa ne prispeva pomembno k očistku edoksabana (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Pri sočasnem dajanju edoksabana in acetilsalicilne kisline (ASA) pri starejših bolnikih moramo biti previdni zaradi možnega večjega tveganja krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Okvara ledvic

Plazemska površina pod krivuljo (AUC) pri preiskovancih z blago ($\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/min}$), zmerno ($\text{CrCl} 30 - 50 \text{ ml/min}$) in hudo ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, ki pa niso na dializi) okvaro ledvic je bila zvečana za 32 %, 74 % oziroma 72 %, v primerjavi s preiskovanci z normalno funkcijo ledvic (glejte poglavje 4.2 za zmanjšanje odmerkov).

Pri bolnikih z boleznijo ledvic v končnem stadiju ali na dializi zdravila Roteas ne priporočajo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Delovanje ledvic pri NVAF

Pri edoksabanu so v primerjavi z dobro vodenim zdravljenjem z varfarinom opazili trend v smeri zmanjševanja učinkovitosti ob zviševanju CrCl (glejte poglavje 5.1 za ENGAGE AF-TIMI 48 in dodatne podatke iz E314 in ETNA-AF).

Edoksaban se pri bolnikih z NVAF in visokim CrCl sme uporabljati le po skrbni individualni presoji tveganja za tromboembolijo in krvavitve.

Ocena delovanja ledvic: CrCl je treba pri vseh bolnikih spremljati na začetku zdravljenja, nato pa skladno s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporaba edoksabana ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je treba edoksaban previdno uporabljati (glejte poglavje 4.2).

Bolnike z zvišanimi jetrnimi encimi (ALT/AST > 2 x ULN) ali s celotnim bilirubinom $\geq 1,5$ x ULN so izključili iz kliničnih študij. Zato je treba edoksaban pri tej skupini bolnikov previdno uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pred uvajanjem edoksabana je treba opraviti testiranje funkcije jeter. Pri bolnikih, ki se zdravijo z edoksabanom dalj od 1 leta, je priporočljivo spremljanje funkcije jeter v rednih presledkih.

Ukinitev zaradi operacije in drugih posegov

Če morate antikoagulacijo prekiniti, da se zmanjša nevarnost krvavitve pri kirurških ali drugih postopkih, edoksaban ukinite, takoj ko je to mogoče, po možnosti pa vsaj 24 ur pred postopkom.

Pri odločanju, ali naj se poseg odloži na čas, ko bo minilo 24 ur od zadnjega odmerka edoksabana, je treba pretehtati zvečanje tveganja za krvavitve in nujnost posega. Po kirurških ali drugih postopkih je treba edoksaban ponovno uvesti takoj, ko se vzpostavi zadostna hemostaza, pri čemer upoštevajte, da je čas do nastopa antikoagulantnega terapevtskega učinka edoksabana 1 - 2 uri. Če bolnik med kirurškim posegom ali po njem ne more jemati peroralnih zdravil, pride v poštev uporaba parenteralnega antikoagulanta, nato pa prehod na edoksaban enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na hemostazo, lahko zveča nevarnost krvavitve. Ta zdravila vključujejo ASA, inhibitorje trombocitov P2Y₁₂, druge antitrombotike, fibrinolitično terapijo, selektivne zaviralce privzema serotonina (SSRI) ali zaviralce privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in kronična nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (glejte poglavje 4.5).

Umetne srčne zaklopke in zmerna do težka mitralna stenoza

Pri bolnikih z mehaničnimi srčnimi zaklopkami, pri bolnikih prve 3 mesece po vsaditvi bioprotetične srčne zaklopke z atrijsko fibrilacijo ali brez nje in pri bolnikih z zmerno do težko mitralno stenozo edoksabana niso proučevali. Zato uporaba edoksabana pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Hemodinamično nestabilni bolniki s PE ali bolniki, ki potrebujejo trombolizo ali pljučno embolektomijo

Edoksaban ni priporočen kot alternativa UFH pri bolnikih s pljučno embolijo, ki so hemodinamično nestabilni ali bodo morda prejeli trombolizo ali pljučno embolektomijo, saj varnost in učinkovitost edoksabana v teh kliničnih situacijah nista bili ugotovljeni.

Bolniki z aktivnim rakom

Učinkovitost in varnost edoksabana v zdravljenju in/ali preprečevanju VTE pri bolnikih z aktivnim rakom nista bili ugotovljeni.

Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

Uporaba peroralnih antikoagulantov z neposrednim delovanjem, vključno z edoksabanom, pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ni priporočljiva. Zlasti pri trojno pozitivnih bolnikih (za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I) je zdravljenje s peroralnimi antikoagulantami z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonistom vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Laboratorijski koagulacijski parametri

Čeprav pri zdravljenju z edoksabanom ni potrebno rutinsko spremljanje, lahko njegov vpliv na antikoagulacijo ocenimo s kalibriranim kvantitativnim testom zaviranja faktorja Xa (zaviranje FXa), ki lahko v določenih primerih, npr. pri prevelikem odmerjanju in nujnem kirurškem posegu, pomaga pri klinični odločitvi (glejte tudi poglavje 5.2).

Edoksaban podaljšuje standardne koagulacijske teste, na primer protrombinski čas (PT), INR in aktivirani delni tromboplastinski čas (aPTT) zaradi inhibicije faktorja Xa (FXa). Pri pričakovanih terapevtskih odmerkih pa so spremembe vrednosti teh testov strjevanja krvi majhne, zelo spremenljive in niso koristne za spremljanje antikoagulantnega učinka edoksabana.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Edoksaban se absorbira pretežno v zgornjem gastrointestinalnem (GI) traktu. Zato zdravila ali bolezenska stanja, ki pospešujejo praznjenje želodca in motiliteto črevesa, lahko zmanjšajo raztapljanje in absorpcijo edoksabana.

Inhibitorji P-gp

Edoksaban je substrat za iztočni prenašalec P-gp. V farmakokinetičnih (FK) študijah je sočasna uporaba edoksabana skupaj z inhibitorji P-gp ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom, ketokonazolom, kinidinom ali verapamilom zvišala plazemske koncentracije edoksabana. Pri sočasni uporabi edoksabana s ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom ali ketokonazolom je potrebno zmanjšanje odmerka na 30 mg enkrat na dan. Pri sočasni uporabi edoksabana s kinidinom, verapamilom ali amiodaronom zmanjšanje odmerka na podlagi kliničnih podatkov ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Uporabe edoksabana z drugimi inhibitorji P-gp, tudi z inhibitorji proteaze virusa humane imunске pomanjkljivosti (HIV), niso proučevali.

Edoksaban 30 mg enkrat na dan moramo dajati med sočasno uporabo z naslednjimi inhibitorji P-gp:

- *Ciklosporin*: sočasno dajanje enkratnega odmerka ciklosporina 500 mg z enkratnim odmerkom edoksabana 60 mg je zvečalo AUC in največjo serumsko koncentracijo (C_{max}) edoksabana za 73 % oziroma 74 %.
- *Dronedaron*: dronedaron 400 mg dvakrat na dan 7 dni z enkratnim sočasnim odmerkom edoksabana 60 mg 5. dne je zvečal AUC in C_{max} edoksabana za 85 % oziroma 46 %.
- *Eritromicin*: eritromicin 500 mg štirikrat na dan 8 dni z enkratnim sočasnim odmerkom edoksabana 60 mg 7. dne je zvečal AUC in C_{max} edoksabana za 85 % oziroma 68 %.
- *Ketokonazol*: ketokonazol 400 mg enkrat na dan 7 dni z enkratnim sočasnim odmerkom edoksabana 60 mg 4. dne je zvečal AUC in C_{max} edoksabana za 87 % oziroma 89 %.

Edoksaban 60 mg enkrat na dan priporočajo med sočasno uporabo naslednjih inhibitorjev P-gp:

- *Kinidin*: kinidin 300 mg enkrat na dan 1. in 4. dne in trikrat na dan 2. in 3. dne z enkratnim sočasnim odmerkom edoksabana 60 mg 3. dne je zvečal AUC edoksabana v 24 urah za 77 % in C_{max} za 85 %.
- *Verapamil*: verapamil 240 mg enkrat na dan 11 dni z enkratnim sočasnim odmerkom edoksabana 60 mg 10. dne je zvečal AUC in C_{max} edoksabana za približno 53 %.
- *Amiodaron*: sočasno dajanje amiodarona 400 mg enkrat na dan z edoksabanom 60 mg enkrat na dan je zvečalo AUC za 40 % in C_{max} za 66 %. Tega niso imeli za klinično pomembno. V študiji ENGAGE AF-TIMI 48 pri NVAF so bili rezultati učinkovitosti in varnosti podobni pri preiskovancih s sočasno uporabo amiodarona in pri tistih brez nje.

Spodbujevalci P-gp

Sočasna uporaba edoksabana in spodbujevalca P-gp rifampicina zmanjša povprečno AUC edoksabana in skrajša njegov razpolovni čas ter hkrati lahko zmanjša njegove farmakodinamične učinke. Koncentracija edoksabana v plazmi se lahko zmanjša tudi pri sočasni uporabi drugih induktorjev P-gp (npr. fenitoina, karbamazepina, fenobarbitala ali šentjanževke). Pri sočasni uporabi s spodbujevalci P-gp je treba edoksaban previdno uporabljati.

Substrati P-gp

Digoksin: edoksaban 60 mg enkrat na dan od 1. do 14. dne s sočasno uporabo večkratnih dnevniških odmerkov digoksina 0,25 mg dvakrat na dan (8. in 9. dne) in 0,25 mg enkrat na dan (10. do 14. dne) je zvečal C_{max} edoksabana za 17 % brez pomembnega vpliva na AUC ali ledvični očistek v stanju ravnovesja. Ko so raziskovali tudi učinke edoksabana na FK digoksina, se je C_{max} digoksina zvečala za približno 28 % in AUC za 7 %. Tega niso imeli za klinično pomembno. Nikakršno spreminjanje odmerka ni potrebno, kadar uporabljamo edoksaban z digoksinom.

Antikoagulantni, antitrombocitna sredstva, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) ter selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI)/zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)

Antikoagulantni: sočasna uporaba edoksabana z drugimi antikoagulantni je kontraindicirana zaradi zvečane nevarnosti krvavitve (glejte poglavje 4.3).

ASA: sočasna uporaba ASA (100 mg ali 325 mg) in edoksabana je podaljšala čas krvavitve bolj kot vsako posamezno zdravilo. Sočasna uporaba velikega odmerka ASA (325 mg) je zvečala C_{max} in AUC edoksabana v stanju ravnovesja za 35 % oziroma 32 %. Sočasna kronična uporaba ASA v velikih odmerkih (325 mg) z edoksabanom ni priporočljiva. Sočasna uporaba odmerkov ASA, večjih od 100 mg, je dovoljena samo pod medicinskih nadzorom.

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba ASA (majhen odmerek ≤ 100 mg/dan), drugih antiagregacijskih zdravil in tienopiridinov dovoljena in je povzročila približno 2-kratno zvečanje velikih krvavitev v primerjavi z uporabo enega samega zdravila, čeprav v podobnem obsegu v skupini z edoksabanom in v skupini z varfarinom (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba ASA v majhnem odmerku (≤ 100 mg) ni vplivala na vrh ali na celotno izpostavljenost edoksabanu bodisi po enkratnem odmerku ali v stanju ravnovesja.

Edoksaban se lahko uporablja sočasno z ASA v majhnih odmerkih (≤ 100 mg/dan).

Zaviralci agregacije trombocitov: v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 je bila sočasna uporaba monoterapije s tienopiridini (npr. klopidogrelom) dovoljena in je povzročila zvečano klinično pomembno krvavitve, čeprav z manjšim tveganjem krvavitve pri edoksabanu kot pri varfarinu (glejte poglavje 4.4).

Izkušenj z uporabo edoksabana skupaj z dvojno antitrombocitno terapijo ali fibrinolitičnimi sredstvi je zelo malo.

NSAID: sočasna uporaba naproksena in edoksabana je bolj podaljšala čas krvavitve kot vsako posamezno zdravilo. Naproksen ni vplival na C_{max} in AUC edoksabana. V kliničnih študijah je sočasna uporaba NSAID zvečala klinično pomembno krvavitev. Kronične uporabe NSAID z edoksabanom ne priporočajo.

SSRI/SNRI: tako kot pri drugih antikoagulantih je ob sočasni uporabi SSRI ali SNRI zaradi njihovega poročanega učinka na trombocite nevarnost krvavitve lahko zvečana (glejte poglavje 4.4).

Vpliv edoksabana na druga zdravila

Edoksaban je zvečal C_{max} sočasno danega digoksina za 28 %; vendar pa se AUC ni spremenila. Edoksaban ni vplival na C_{max} in AUC kinidina.

Edoksaban je zmanjšal C_{max} in AUC sočasno danega verapamila za 14 % oziroma 16 %.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi med zdravljenjem z edoksabanom ne smejo zanositi.

Nosečnost

Varnost in učinkovitost edoksabana pri nosečnicah nista bili dokazani. Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnega vpliva na sposobnost razmnoževanja, tveganja za krvavitve in dokazov, da edoksaban prehaja skozi placento, je uporaba zdravila Roteas med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Varnost in učinkovitost edoksabana pri doječih materah nista bili dokazani. Podatki z živali kažejo, da se edoksaban izloča v materino mleko. Uporaba zdravila Roteas je med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Odločiti se je treba, ali prenehati z dojenjem ali prenehati oz. prekiniti zdravljenje.

Plodnost

Posebni študij o vplivu edoksabana na plodnost pri ljudeh niso opravili. V študiji na samcih in samicah podgan niso opazili vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Roteas nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil edoksabana temelji na dveh študijah 3. faze (21.105 bolnikov z NVAF in 8.292 bolnikov z VTE (GVT in PE)) in na izkušnjah po prihodu zdravila na trg. Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z edoksabanom, o katerih so najpogosteje poročali, so epistaksa (7,7 %), hematurija (6,9 %) in anemija (5,3 %).

Krvavitev se lahko pojavi kjer koli in je lahko resna in celo smrtna (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 3 navaja seznam neželenih učinkov iz dveh ključnih študij 3. faze pri bolnikih z VTE in NVAF, združenih za obe indikaciji, in neželene učinke, ki so jih ugotovili v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih (SOC) po MedDRA in pogostnosti z uporabo naslednjega dogovora:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov za NVAF in VTE

Organski sistem	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija	pogosti
trombocitopenija	občasni
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost	občasni
anafilaktična reakcija	redki
alergijski edem	redki
Bolezni živčevja	
omotica	pogosti
glavobol	pogosti
intrakranialna krvavitev (ICH)	občasni
subarahnoidna krvavitev	redki
Očesne bolezni	
krvavitev v veznici/beločnici	občasni
znotraj očesna krvavitev	občasni
Srčne bolezni	
perikardna krvavitev	redki
Žilne bolezni	
druge krvavitve	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
epistaksa	pogosti
hemoptiza	občasni
Bolezni prebavil	
bolečine v trebuhu	pogosti
krvavitve v spodnjih prebavilih	pogosti
krvavitve v zgornjih prebavilih	pogosti
krvavitev v usta/žrelo	pogosti
navzea	pogosti
retroperitonealna krvavitev	redki

Organski sistem	Pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zvišan bilirubin v krvi	pogosti
zvišana gama-glutamil transferaza	pogosti
zvišana alkalna fosfataza v krvi	občasni
zvišane transaminaze	občasni
Bolezni kože in podkožja	
kožna krvavitev v mehkem tkivu	pogosti
izpuščaj	pogosti
pruritus	pogosti
urtikarija	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
intramuskularna krvavitev (brez utesnitvenega sindroma)	redki
znotraj sklepna krvavitev	redki
Bolezni sečil	
makroskopska hematurija/uretralna krvavitev	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	
vaginalna krvavitev ¹	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
krvavitev na mestu vboda	pogosti
Preiskave	
abnormalni testi delovanja jeter	pogosti
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
krvavitev na mestu operacije	občasni
subduralna krvavitev	redki
krvavitev pri posegu	redki

¹ O pogostnostih so poročali na podlagi populacije žensk v kliničnih študijah. O vaginalnih krvavitvah so poročali pogosto pri ženskah, mlajših od 50 let, in občasno pri ženskah, starejših od 50 let.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hemoragična anemija

Zaradi farmakološkega načina delovanja lahko uporabo edoksabana spremlja večje tveganje za prikrita ali očitne krvavitve iz tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta, stopnje ali obsežnosti krvavitve in/ali anemije (glejte poglavje 4.9). V kliničnih preskušanjih so med dolgotrajnim zdravljenjem z edoksabanom pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, prebavil, rodil in sečil) in anemijo kot pri zdravljenju z antagonistami vitamina K. Poleg ustreznega kliničnega nadzora je za odkrivanje prikritih krvavitve lahko koristno laboratorijsko določanje vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno. Tveganje za krvavitve je lahko večje v določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z nenadzorovano hudo arterijsko hipertenzijo in/ali sočasnim zdravljenjem, ki vpliva na hemostazo (glejte poglavje 4.4). Menstrualna krvavitev je lahko močnejša in/ali daljša. Krvavitev se lahko kaže z oslabelostjo, bledico, omotico, glavobolom ali otekanjem iz nepojasnjenega vzroka, dispnejo in šokom iz nepojasnjenega vzroka.

Pri uporabi edoksabana so poročali o znanih sekundarnih zapletih po hudi krvavitvi, kot sta utesnitveni sindrom in odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije. Pri vsakem bolniku, ki prejema antikoagulacijska zdravila, je ob nastopu opisanih simptomov ali znakov treba pomisliti na možnost krvavitve.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje edoksabana lahko povzroči krvavitev. Izkušenj s primeri prevelikega odmerjanja je zelo malo.

Specifičnega antidota, ki bi izničil farmakodinamične učinke edoksabana, ni na voljo.

V primeru prevelikega odmerka edoksabana pride v poštev čimprejšnja uporaba aktivnega oglja za zmanjšanje absorpcije. To priporočilo temelji na standardnem zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravil in na podatkih o podobnih snoveh, ki so na voljo, ker uporabe aktivnega oglja za zmanjšanje absorpcije edoksabana v kliničnem programu za edoksaban niso posebej raziskovali.

Ukrepi pri krvavitvah

Če se pri bolniku, ki prejema edoksaban, pojavi krvavitev, je treba naslednji odmerek edoksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas edoksabana je približno 10 do 14 ur (glejte poglavje 5.2). Ukrepi pri krvavitvah morajo biti prilagojeni posamezniku glede na resnost in mesto krvavitve. Po potrebi se lahko uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje, kot je mehanska kompresija (npr. v primeru hude epistakse), kirurška hemostaza s postopki za nadzor krvavitve, nadomeščanje tekočine in hemodinamska podpora, dajanje krvnih pripravkov (koncentrirani eritrociti ali sveža zamrznjena plazma, odvisno od prisotnosti anemije ali koagulopatije) ali trombocitov.

Pri smrtno nevarni krvavitvi, ki je ne moremo obvladati s transfuzijo ali hemostazo, so pokazali, da uporaba koncentrata protrombinskega kompleksa s 4 faktorji (PCC) v odmerku 50 i.e./kg nevtralizira učinke edoksabana 30 minut po končani infuziji.

V poštev lahko pride tudi rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Vendar je pri osebah, ki prejemajo edoksaban, z uporabo tega zdravila malo kliničnih izkušenj.

Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru večjih krvavitvev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje z antikoagulantnim zdravljenjem.

Ni pričakovati, da bi protaminijev sulfat in vitamin K vplivala na antikoagulacijski učinek edoksabana.

Pri osebah, ki prejemajo edoksaban, ni izkušenj z antifibrinolitičnimi zdravili (traneksamično kislino, aminokaprojsko kislino). Koristi uporabe sistemskih hemostatikov (npr. dezmpresina, aprotinina) pri osebah, ki prejemajo edoksaban, niso strokovno utemeljene, prav tako pa ni izkušenj. Edoksaban se veže na beljakovine v plazmi, zato ni verjetno, da bi se dializiral.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki, direktni zaviralci faktorja Xa, oznaka ATC: B01AF03.

Mehanizem delovanja

Edoksaban je visoko selektiven, direkten in reverzibilen zaviralec FXa, serinske proteaze, ki je locirana v končni skupni poti koagulacijske kaskade. Edoksaban zavira prosti FXa in aktivnost protrombinaze. Zaviranje FXa v koagulacijski kaskadi zmanjša nastajanje trombina, podaljšuje čas strjevanja in zmanjšuje tveganje nastanka tromba.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični učinki edoksabana nastopijo hitro, v 1 - 2 urah, kar ustreza največji izpostavljenosti edoksabanu (C_{max}). Farmakodinamični učinki, merjeni s testom zaviranja FXa, so predvidljivi in sorazmerni odmerku in koncentraciji edoksabana. Zaradi zaviranja FXa edoksaban tudi podaljšuje čas strjevanja v testih, kakršna sta na primer PT in aPTT. Spremembe, ki so jih opazili v teh testih strjevanja, so pri terapevtskem odmerku pričakovane, a majhne, zelo variabilne in niso koristne za spremljanje antikoagulacijskega učinka edoksabana.

Učinki koagulacijskih markerjev pri prehodu z rivaroksabana, dabigatrana ali apiksabana na edoksaban

V kliničnofarmakoloških študijah so zdravi preiskovanci prejeli rivaroksaban 20 mg enkrat na dan, dabigatran 150 mg dvakrat na dan ali apiksaban 5 mg dvakrat na dan, ki mu je 4. dne sledil enkratni odmerek edoksabana 60 mg. Merili so vpliv na PT in druge koagulacijske biomarkerje (npr. zaviralec FXa, aPTT). Po prehodu na edoksaban 4. dne je bil PT enak kot 3. dne pri rivaroksabanu in apiksabanu. Pri dabigatranu so opazili večjo aktivnost aPTT po uporabi edoksabana s predhodnim zdravljenjem z dabigatranom kot po zdravljenju samo z edoksabanom. Menijo, da je tako zaradi učinka "carry-over" zdravljenja z dabigatranom, vendar to ni podaljšalo časa krvavitve. Kadar bolnik prehaja s teh antikoagulantov na edoksaban, na podlagi teh podatkov lahko damo prvi odmerek edoksabana ob času naslednjega načrtovanega odmerka prejšnjega antikoagulant (glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih embolij

Klinični program za edoksaban pri atrijski fibrilaciji je bil zasnovan, da bi prikazal učinkovitost in varnost dveh skupin odmerkov edoksabana v primerjavi z varfarinom za preprečevanje možganske kapi in sistemskih embolij pri preiskovancih NVAF in ob zmernem do velikem tveganju možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov (SEE - systemic embolic events).

V ključni študiji ENGAGE AF-TIMI 48 (s številom dogodkov omejena, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa dvojno prikrita študija 3. faze s paralelnimi skupinami) je bilo 21.105 preiskovancev s povprečnim rezultatom kongestivnega popuščanja srca, hipertenzije, starosti ≥ 75 let, sladkorne bolezni in možganske kapi CHADS₂ 2,8, randomiziranih bodisi na skupino s terapijo z edoksabanom 30 mg enkrat na dan, bodisi na skupino s terapijo z edoksabanom 60 mg enkrat na dan bodisi z varfarinom. Preiskovancem v obeh skupinah zdravljenja z edoksabanom so odmerek prepolovili, če je bil prisoten eden ali več od naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerne okvara ledvic (CrCl 30 – 50 ml/min), majhna telesna masa (≤ 60 kg) ali sočasna uporaba specifičnih inhibitorjev P-gp (verapamil, kinidin, dronedaron).

Primarni kriterij učinkovitosti je bil sestavljen iz dogodkov možganske kapi in SEE. Sekundarni kriteriji učinkovitosti so vključevali: kombinacijo možganske kapi, SEE in kardiovaskularne (KV) smrtnosti; pomemben kardiovaskularen neželeni dogodek (MACE - major adverse cardiovascular event), ki je kombinacija miokardnega infarkta (MI), ki se ne konča s smrtjo, možganske kapi, ki se ne

konča s smrtjo, SEE, ki se ne končajo s smrtjo, in smrti zaradi KV vzroka ali krvavitve; kombinacijo možganske kapi, SEE in smrtnosti ne glede na vzrok.

Mediana izpostavljenost zdravlilu v študiji za skupini, zdravljeni tako z edoksabanom 60 mg kot edoksabanom 30 mg, je bila 2,5 leta. Mediani čas spremljanja v študiji tako za skupino z edoksabanom 60 mg kot z edoksabanom 30 mg je bil 2,8 leta. Mediana izpostavljenost preiskovanec-letu je bila 15.471 in 15.840 za skupini, zdravljeni s 60 mg oziroma 30 mg; in mediano spremljanje preiskovanec-letu je bilo 19.191 in 19.216 za skupini, zdravljeni s 60 mg oziroma 30 mg.

V skupini z varfarinom je bil mediani TTR (čas v terapevtskem območju, INR 2,0 do 3,0) 68,4 %.

Cilj glavne analize učinkovitosti je bil pokazati neinferiornost edoksabana v primerjavi z varfarinom za prvo možgansko kap ali SEE, ki je nastopil med zdravljenjem ali znotraj 3 dni od zadnjega odmerka, ki ga je vzel bolnik, v populaciji z modificiranim namenom zdravljenja (mITT). Edoksaban 60 mg je bil neinferioren varfarinu za primarno končno stanje učinkovitosti možganske kapi ali SEE (zgornja meja 97,5-odstotnega intervala zaupanja (IZ) razmerja tveganja (HR) je bila pod vnaprej določeno mejo neinferiornosti, ki je bila 1,38) (preglednica 4).

Preglednica 4: Možganske kapi in SEE v študiji ENGAGE AF–TIMI 48 - mITT, med zdravljenjem

Primarno končno stanje	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg) (N = 7.012)	Varfarin (N = 7.012)
Prva možganska kap/SEE^a		
n	182	232
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% IZ)	0,79 (0,63; 0,99)	
vrednost p za neinferiornost ^c	< 0,0001	
Prva ishemična možganska kap		
n	135	144
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	0,87	0,93
HR (95 % IZ)	0,94 (0,75; 1,19)	
Prva hemoragična možganska kap		
n	40	76
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	0,26	0,49
HR (95 % IZ)	0,53 (0,36; 0,78)	
Prvi SEE		
n (%/leto) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% IZ)	0,62 (0,26; 1,50)	

Okrajšave: HR = razmerje tveganja proti varfarinu, IZ = interval zaupanja, n = število dogodkov, mITT = modificirana z namenom zdravljenja, N = število preiskovancev v populaciji mITT, SEE = sistemski embolični dogodek.

^a Preiskovanec je lahko predstavljen v več vrstah.

^b Pogostnost dogodka (%/leto) je izračunana kot število dogodkov/izpostavljenost preiskovanec/leto.

^c Dvostranska vrednost p temelji na meji neinferiornosti 1,38.

Med celotnim obdobjem študije se je v populaciji ITT (analiza z namenom prikaza superiornosti) možganska kap ali SEE po strokovni presoji pojavila pri 296 preiskovancih v skupini z edoksabanom 60 mg (1,57 % na leto) in pri 337 preiskovancih v skupini z varfarinom (1,80 % na leto). V primerjavi s preiskovanci, zdravljenimi z varfarinom, je bilo HR v skupini z edoksabanom 60 mg 0,87 (95 % IZ: 0,71, 1,07, $p = 0,08$ za superiornost).

V analizi podskupin za preiskovance v skupini, zdravljeni s 60 mg, ki jim je bil odmerek v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 zmanjšan na 30 mg (zaradi telesne mase ≤ 60 kg, zmerne okvare ledvic ali sočasne uporabe inhibitorjev P-gp), je bila pogostnost dogodka 2,29 % na leto za primarni končni opazovani dogodek, v primerjavi s pogostnostjo dogodka 2,66 % na leto za preiskovance z enakimi demografskimi podatki v skupini z varfarinom [HR (95 % IZ): 0,86 (0,66, 1,13)].

Rezultati učinkovitosti za vnaprej določene pomembne podskupine (po potrebi z zmanjšanjem odmerka), vključno s starostjo, telesno maso, spolom, stanjem funkcije ledvic, predhodno možgansko kapjo ali TIA, s sladkorno boleznijo in z inhibitorji P-gp, so se na splošno ujemali z rezultati primarne učinkovitosti za celotno populacijo, ki so jo proučevali v študiji.

HR (edoksaban 60 mg proti varfarinu) za primarni končni opazovani dogodek v centrih s krajšim povprečnim časom INR v terapevtskem območju (INR TTR) za varfarin je bilo 0,73 –0,80 za najnižje 3 kvartile (INR TTR $\leq 57,7$ % do $\leq 73,9$ %). V centrih z najboljšo kontrolo varfarinske terapije (4. kvartil $z > 73,9$ % vrednosti INR v terapevtskem območju) je bilo 1,07.

Med učinkom edoksabana in varfarina na glavni izid študije (možganska kap/SEE) in ledvično funkcijo (vrednost $p = 0,0042$; mITT, celotno obdobje študije) je bilo statistično značilno medsebojno delovanje.

Preglednica 5 prikazuje ishemične možganske kapi/SEE po kategorijah CrCl pri bolnikih z NVAF v študiji ENGAGE AF-TIMI 48. Z rastjo CrCl se pogostnost dogodka v skupinah z obema terapijama zmanjšuje.

Preglednica 5: Število ishemičnih možganskih kapi/SEE po kategorijah CrCl v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, mITT celotno obdobje študije

Podskupina CrCl (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % IZ)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 do ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 do ≤ 90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 do ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 do ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Okrajšave: CrCl = očistek kreatinina, N = število preiskovancev v populaciji mITT celotno obdobje študije; mITT = modificirana z namenom zdravljenja; n = število bolnikov v podskupini; HR = razmerje tveganja proti varfarinu; IZ = interval zaupanja. *HR ni izračunano, če je število dogodkov v eni skupini zdravljenja < 5 .

Znotraj podskupin, določenih glede na ledvično funkcijo, so bili rezultati za sekundarne opazovane dogodke učinkovitosti skladni s tistimi za primarni opazovani dogodek.

Preskus superiornosti so opravili na skupini ITT celotno obdobje študije.

Možganska kap in SEE sta se pojavila pri manj preiskovancih v skupini, zdravljeni z edoksabanom 60 mg, kot v skupini z varfarinom (1,57 % oziroma 1,80 % na leto), s HR 0,87 (99 % IZ: 0,71, 1,07, $p = 0,0807$ za superiornost).

Vnaprej specificirani sestavljeni kriteriji učinkovitosti za primerjavo skupine, zdravljene z edoksabanom 60 mg, z varfarinom za HR (99 % IZ) možganske kapi, SEE in KV smrtnosti je bil 0,87 (0,76, 0,99), MACE 0,89 (0,78, 1,00) in možganska kap, SEE in smrtnost ne glede na vzrok 0,90 (0,80, 1,01).

Rezultati za smrtnost ne glede na vzrok (po strokovni presoji) v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 so bili 769 (3,99 % na leto) za preiskovance, ki so jemali edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg), v primerjavi z 836 (4,35 % na leto) za varfarin [HR (95 % IZ): 0,91 (0,83; 1,01)]. Smrtnost ne glede na vzrok (po strokovni presoji) po podkategorijah ledvične funkcije (edoksaban proti varfarinu): CrCl 30 do ≤ 50 ml/min [HR (95 % IZ): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl > 50 do < 80 ml/min [HR (95 % IZ): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCl ≥ 80 ml/min [HR (95 % IZ): 1,15 (0,95; 1,40)].

Pri terapiji z edoksabanom 60 mg (30 mg zmanjšani odmerek) je bila manjša kardiovaskularna smrtnost kot pri varfarinu [HR (95 % IZ): 0,86 (0,77, 0,97)].

Podatki o učinkovitosti za kardiovaskularno smrtnost po strokovni presoji po podskupinah glede na ledvično funkcijo (edoksaban proti varfarinu): CrCl 30 do ≤ 50 ml/min [HR (95 % IZ): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl > 50 do < 80 ml/min [HR (95 % IZ): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCl ≥ 80 ml/min [HR (95 % IZ): 1,16 (0,92; 1,46)].

Primarni kriterij varnosti je bila velika krvavitev.

Tveganje je bilo signifikantno zmanjšano v skupini, zdravljeni z edoksabanom 60 mg, v primerjavi s skupino z varfarinom pri veliki krvavitvi (2,75 % oziroma 3,43 % na leto) [HR (95 % IZ): 0,80 (0,71; 0,91); $p = 0,0009$], intrakranialni krvavitvi (ICH) (0,39 % oziroma 0,85 % na leto) [HR (95 % IZ): 0,47 (0,34; 0,63); $p < 0,0001$] in drugih vrstah krvavitev (preglednica 6).

Za skupino, zdravljeno z edoksabanom 60 mg, v primerjavi s skupino z varfarinom je bilo signifikantno tudi zmanjšanje smrtnih krvavitev (0,21 % oziroma 0,38 %) [HR (95 % IZ): 0,55 (0,36; 0,84); $p = 0,0059$ za superiornost], predvsem zaradi zmanjšanja smrtnih ICH [HR (95 % IZ): 0,58 (0,35; 0,95); $p = 0,0312$].

Preglednica 6: Dogodki, povezani s krvavitvami, v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 – analiza varnosti med zdravljenjem

	Edoksaban 60 mg (30 mg zmanjšani odmerki) (N = 7.012)	Varfarin (N = 7.012)
Velika krvavitev		
n	418	524
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	2,75	3,43
HR (95 % IZ)	0,80 (0,71; 0,91)	
vrednost p	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	0,39	0,85
HR (95 % IZ)	0,47 (0,34; 0,63)	
Smrtna krvavitev		
n	32	59
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	0,21	0,38
HR (95 % IZ)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM krvavitev		
n	1.214	1.396
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	8,67	10,15
HR (95 % IZ)	0,86 (0,80; 0,93)	
Potrjena krvavitev ne glede na vrsto^c		
n	1.865	2.114
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	14,15	16,40
HR (95 % IZ)	0,87 (0,82; 0,92)	

Okrajšave: ICH = intrakranialna krvavitev, HR = razmerje tveganja proti varfarinu, IZ = interval zaupanja, CRNM = klinično pomembna krvavitev, ki ni bila velika, n = število preiskovancev z dogodki, N = število preiskovancev v populaciji za proučevanje varnosti.

^a Pogostnost dogodka (%/leto) je izračunana kot število dogodkov/izpostavljenost preiskovanskega leta.

^b ICH vključuje primarno hemoragično možgansko kap, subarahnoidno krvavitev, epi-/subduralno krvavitev in ishemično možgansko kap s pomembno hemoragično pretvorbo. Vsi ICH-ji, o katerih so poročali na potrjenih elektronskih obrazcih poročil o primerih (eCRF) cerebrovaskularnih in ne-intrakranialnih krvavitvah, ki so jih potrjevalci potrdili, so zajeti v številu ICH.

^c Kakršna koli potrjena krvavitev zajema tiste, ki jih je potrjevalec opredelil kot klinično očitne.

Opomba: Preiskovanka/-ec je lahko zajet/-a v več podkategorijah, če je imel/-a dogodek, ki ustreza tistim kategorijam. Prvi dogodek v vsaki kategoriji je vključen v analizo.

Preglednice 7, 8 in 9 kažejo velike, smrtne oziroma intrakranialne krvavitve po kategorijah CrCl pri bolnikih z NVAf v študiji ENGAGE AF-TIMI 48. Z rastjo CrCl se v skupinah z obema terapijama pogostnost dogodka zmanjšuje.

Preglednica 7: Število velikih dogodkov, povezanih s krvavitvami, po kategorijah CrCl v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

Podskupina CrCl (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % IZ)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 do ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 do ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 do ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 do ≤ 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)

Preglednica 8: Število smrtnih dogodkov, povezanih s krvavitvijo, po kategorijah CrCl v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

Podskupina CrCl (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % IZ)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 do ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 do ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 do ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 do ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Preglednica 9: Število dogodkov, povezanih z intrakranialnimi krvavitvami, po kategorijah CrCl v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

Podskupina CrCl (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % IZ)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 do ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 do ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 do ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 do ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Okrajšave: N = število preiskovancev v populaciji mITT celotno obdobje študije; mITT = modificirana z namenom zdravljenja; n = število bolnikov v podskupini; HR = razmerje tveganja proti varfarinu; IZ = interval zaupanja.

*HR ni izračunano, če je število dogodkov v eni skupini zdravljenja < 5.

^a Med zdravljenjem: čas od prvega odmerka preiskovalnega zdravila do zadnjega odmerka plus 3 dni.

V analizah podskupin za preiskovance v skupini, zdravljeni s 60 mg, ki so imeli v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 odmerek zmanjšan na 30 mg zaradi telesne mase ≤ 60 kg, zmerne okvare ledvic ali sočasne uporabe inhibitorjev P-gp, so imeli 104 (3,05 % na leto) preiskovanci, zdravljeni z zmanjšanim odmerkom edoksabana 30 mg, in 166 (4,85 % na leto) preiskovancev z zmanjšanim odmerkom varfarina velik dogodek, povezan s krvavitvami [HR (95 % IZ): 0,63 (0,50, 0,81)].

V študiji ENGAGE AF-TIMI 48 so ugotovili signifikantno izboljšanje neto kliničnega izida (prva možganska kap, SEE, velika krvavitev ali smrtnost ne glede na vzrok; populacija mITT, celotno obdobje študije) v korist edoksabana, HR (95 % IZ): 0,89 (0,83; 0,96); $p = 0,0024$, ko so primerjali skupino, zdravljeno z edoksabanom 60 mg, s skupino, zdravljeno z varfarinom.

Zdravljenje GVT, zdravljenje PE in preprečevanje recidivnih GVT in PE (VTE)

Klinični program edoksabana za vensko tromboembolijo (VTE) je bil zasnovan tako, da bi prikazal učinkovitost in varnost edoksabana za zdravljenje GVT in PE in za preprečevanje recidivnih GVT in PE.

V ključni študiji Hokusai-VTE je bilo 8.292 preiskovancev randomiziranih na prejemanje začetne terapije s heparinom (enoksaparin ali nefrakcioniran heparin), ki mu je sledil edoksaban 60 mg enkrat na dan ali primerjalno zdravilo. V kraku s primerjalnim zdravilom so preiskovanci prejeli začetno heparinsko terapijo sočasno z varfarinom, titriranim na ciljno INR 2,0 do 3,0, ki mu je sledil samo varfarin. Zdravljenje je trajalo od 3 mesecev do 12 mesecev, trajanje je določil raziskovalec na podlagi bolnikove klinične slike.

Večina bolnikov, zdravljenih z edoksabanom, je bila pripadnikov bele (69,6 %) in azijske rase (21,0 %), 3,8 % je bilo črncev in 5,3 % pripadnikov drugih ras.

Trajanje terapije je bilo vsaj 3 mesece pri 3.718 (91,6 %) preiskovancih, zdravljenih z edoksabanom, proti 3.727 (91,4 %) preiskovancih z varfarinom; vsaj 6 mesecev pri 3.495 (86,1 %) preiskovancih z edoksabanom proti 3.491 (85,6 %) preiskovancih z varfarinom; in 12 mesecev pri 1.643 (40,5 %) preiskovancih z edoksabanom proti 1.659 (40,4 %) preiskovancih z varfarinom.

Primarni kriterij učinkovitosti je bil recidiv simptomatskega VTE, po definiciji sestavljen iz recidivne simptomatske GVT, simptomatske PE, ki se ni končala s smrtjo, in smrtne PE pri preiskovancih med 12-mesečnim obdobjem študije. Sekundarna kriterija učinkovitosti sta vključevala kombinacijo recidivnega VTE in smrtnosti ne glede na vzrok.

Edoksaban 30 mg enkrat na dan se je uporabljal za preiskovance z enim ali več naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerna okvara ledvic (CrCl 30 - 50 ml/min); telesna masa ≤ 60 kg; sočasno jemanje specifičnih inhibitorjev P-gp.

V študiji Hokusai-VTE (preglednica 10) je bilo dokazano, da je edoksaban neinferioren varfarinu glede primarnega kriterija učinkovitosti, recidivnega VTE, ki se je pojavil pri 130 od 4.118 preiskovancev (3,2 %) v skupini z edoksabanom proti 146 od 4.122 preiskovancev (3,5 %) v skupini z varfarinom [HR (95 % IZ): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ za neinferiornost]. V skupini z varfarinom je bil mediani TTR (INR 2,0 do 3,0) 65,6 %. Od preiskovancev s klinično sliko PE (z GVT ali brez nje), je imelo 47 (2,8 %) preiskovancev z edoksabanom oziroma 65 (3,9 %) preiskovancev z varfarinom recidivni VTE [HR (95 % IZ): 0,73 (0,50; 1,06)].

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti iz študije Hokusai-VTE – populacija mITT, celotno obdobje študije

Primarno končno stanje ^a	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg) (N = 4.118)	Varfarin (N = 4.122)	Edoksaban proti varfarinu HR (95 % IZ) ^b vrednost p ^c
Vsi preiskovanci s simptomatskim recidivnim VTE, ^c n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) vrednost p < 0,0001 (neinferiornost)
PE z GVT ali brez nje	73 (1,8)	83 (2,0)	
smrtna PE ali smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	24 (0,6)	24 (0,6)	
PE, ki se ni končala s smrtjo	49 (1,2)	59 (1,4)	
samo GVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GVT = globoka venska tromboza; mITT = modificirana z namenom zdravljenja; HR = razmerje tveganja proti varfarinu; n = število preiskovancev z dogodki; N = število preiskovancev v populaciji mITT; PE = pljučna embolija; VTE = venski tromboembolični dogodki

- ^a Primarno končno stanje učinkovitosti je simptomatski recidivni VTE po strokovni presoji (tj. končno stanje, sestavljeno iz GVT, PE, ki se ni končala s smrtjo, in smrtne PE).
- ^b HR, dvostranski IZ temeljita na Coxovem regresijskem modelu proporcionalnih tveganj, vključno z zdravljenjem in naslednjimi randomizacijskimi stratifikacijskimi dejavniki kot sospremenljivkami: diagnoza ob prvem pregledu (PE z GVT ali brez nje, samo GVT), izhodiščni dejavniki tveganja (začasni dejavniki, vsi drugi) in potreba po odmerku edoksabana 30 mg /edoksabanu placebo ob randomizaciji (da/ne).
- ^c Vrednost p je za vnaprej določeno mejo neinferiornosti 1,5.

Od preiskovancev, ki jim je bil odmerek zmanjšan na 30 mg (prevladujoča razloga sta bila majhna telesna masa ali funkcija ledvic), je imelo 15 (2,1 %) preiskovancev z edoksabanom in 22 (3,1 %) preiskovancev z varfarinom recidivne VTE [HR (95 % IZ): 0,69 (0,36; 1,34)].

Sekundarni sestavljeni kriterij, ki sta ga sestavljala recidivni VTE in smrtnost ne glede na vzrok, so ugotovili pri 138 preiskovancih (3,4 %) v skupini z edoksabanom in 158 preiskovancih (3,9 %) v skupini z varfarinom [HR (95 % IZ): 0,87 (0,70; 1,10)].

Rezultati za smrtnost ne glede na vzrok (po strokovni presoji) v študiji Hokusai-VTE so bili 136 (3,3 %) za preiskovance, ki so jemali edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg), v primerjavi s 130 (3,2 %) za varfarin.

V vnaprej določeni analizi podskupin preiskovancev s PE so za 447 (30,6 %) oziroma 483 (32,2 %) preiskovancev, zdravljenih z edoksabanom oziroma varfarinom, ugotovili, da so imeli PE in N-končni natriuretični propeptid tipa B (NT-proBNP) \geq 500 pg/ml. Primarni izid učinkovitosti se je pojavil pri 14 (3,1 %) oziroma 30 (6,2 %) preiskovancih, ki so prejeli edoksaban oziroma varfarin [HR (95 % IZ): 0,50 (0,26; 0,94)].

Rezultati učinkovitosti za vnaprej določene večje podskupine (po potrebi z zmanjšanjem odmerka), vključno s starostjo, telesno maso, spolom in stanjem funkcije ledvic, so se ujemale s primarnimi rezultati učinkovitosti za celotno populacijo, proučevano v študiji.

Primarno končno stanje varnosti je bila klinično pomembna krvavitev (velika ali klinično pomembna, ki ni bila velika).

Preglednica 11 povzema po strokovni presoji krvavitvene dogodke za analizo varnosti med obdobjem zdravljenja.

Signifikantno bolj se je zmanjšalo tveganje v skupini z edoksabanom kot pri varfarinu za primarno končno stanje varnosti klinično pomembne krvavitve, sestavljeno iz velike krvavitve ali klinično pomembne krvavitve, ki ni bila velika (CRNM), ki se je pojavila pri 349 od 4.118 preiskovancev (8,5 %) v skupini z edoksabanom in pri 423 od 4.122 preiskovancev (10,3 %) v skupini z varfarinom [HR (95 % IZ): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 za superiornost].

Preglednica 11: Dogodki, povezani s krvavitvami, v študiji Hokusai-VTE – analiza varnosti med zdravljenjem^a

	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg) (N = 4.118)	Varfarin (N = 4.122)
Klinično pomembna krvavitev (velika in CRNM),^b n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % IZ)	0,81 (0,71; 0,94)	
vrednost p	0,004 (za superiornost)	
Velika krvavitev n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95 % IZ)	0,84 (0,59; 1,21)	
smrtna ICH	0	6 (0,1)
ICH, ki se ni končala s smrtjo	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM krvavitev		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % IZ)	0,80 (0,68; 0,93)	
Vse krvavitve		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
HR (95 % IZ)	0,82 (0,75; 0,90)	

Okrajšave: ICH = intrakranialna krvavitev, HR = razmerje tveganja proti varfarinu; IZ = interval zaupanja; N = število preiskovancev v populaciji za proučevanje varnosti; n = število dogodkov; CRNM = klinično pomembna krvavitev, ki ni bila velika.

^a Med zdravljenjem: čas od prvega odmerka zdravila v kliničnem preskušanju do zadnjega odmerka plus 3 dnevi.

^b Primarno končno stanje varnosti: klinično pomembna krvavitev (sestavljena iz velike krvavitve in klinično pomembne krvavitve, ki ni bila velika).

V analizi podskupin preiskovancev, ki so imeli v študiji Hokusai-VTE odmerek zmanjšan na 30 mg zaradi telesne mase ≤ 60 kg, zmerne okvare ledvic ali sočasne uporabe inhibitorjev P-gp, je imelo 58 (7,9 %) preiskovancev, ki so prejeli zmanjšan odmerek edoksabana 30 mg, in 92 (12,8 %) preiskovancev, ki so prejeli varfarin, veliko krvavitve ali CRNM dogodek [HR (95 %): 0,62 (0,44; 0,86)].

V študiji Hokusai-VTE, v kateri so edoksaban primerjali z varfarinom, je bil neto klinični izid (recidivni VTE, velika krvavitev ali smrtnost ne glede na vzrok; populacija mITT, celotno obdobje študije) HR (95 % IZ) 1,00 (0,85; 1,18).

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF z visokim CrCl (CrCl > 100 ml/min)

Pri 607 bolnikih z NVAF z visokim CrCl (CrCl > 100 ml/min, izmerjen s Cockcroft-Gaultovo formulo) so opravili namensko randomizirano, dvojno slepo preskušanje (E314) s primarnim ciljem, da bi ocenili FK/FD sheme edoksabana v odmerku 60 mg enkrat na dan v primerjavi s shemo 75 mg

enkrat na dan. Poleg primarnega cilja študije FK/FD je bila v študijo vključena ocena kliničnih opazovanih dogodkov možganske kapi in krvavitve v 12-mesečnem obdobju zdravljenja.

Pri odmerku endoksabana 75 mg enkrat na dan v podskupini z visokim CrCl (> 100 ml/min) se je v skladu z napovedjo izpostavljenost zvečala za ~ 25 % v primerjavi s tisto pri odmerku endoksabana 60 mg enkrat na dan.

Število preiskovancev, pri katerih so se po strokovni presoji pojavili sestavljeni opazovani dogodki učinkovitosti možganska kap/transzitorna ishemična ataka (TIA)/sistemski embolični dogodek (SEE), je bilo majhno in je vključevalo 2 dogodka možganske kapi v skupini z endoksabanom 60 mg (0,7 %; 95 % IZ: 0,1 % do 2,4 %) in 3 dogodke možganske kapi v skupini z endoksabanom 75 mg (1 %; 95 % IZ: 0,2 % do 2,9 %).

Dogodki velikih krvavitev po strokovni presoji so se pojavili pri 2 (0,7 %; 95 % IZ: 0,1 % do 2,4 %) preiskovancih v skupini z endoksabanom 60 mg v primerjavi s 3 (1,0 %; 95 % IZ: 0,2 % do 2,9 %) preiskovanci v skupini z edoksabanom 75 mg. Od 2 velikih krvavitev v skupini z endoksabanom 60 mg je bila ena v kritičnem predelu/organu (intraokularno), druga velika krvavitev pa je bila intramuskularna. Od 3 velikih krvavitev v skupini z endoksabanom 75 mg sta 2 nastopili v kritičnem predelu/organu (znotrajmožgansko/ 1 smrtno izid), druga pa je bila v zgornjem gastrointestinalnem (GI) predelu (smrtno nevarna). V skupini z endoksabanom 60 mg je bilo tudi 9 (3 %) klinično pomembnih krvavitev, ki niso bile velike (CRNM - clinically relevant non-major), v skupini z endoksabanom 75 mg pa je bilo 7 (2,3 %) CRNM krvavitev.

Poleg kliničnega preskušanja E314 so v 10 evropskih državah opravili prospektivno večnacionalno multicentrično opazovalno študijo po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom (ETNA-AF), v katero je bilo vključenih 13.980 preiskovancev. V tej populaciji je imelo 1.826 preiskovancev CrCl > 100 ml/min, endoksaban so prejeli v odmerku 60 mg v skladu z merili za odmerjanje, navedenimi v SmPC. Letna pogostnost kombinacij ishemične možganske kapi ali sistemske embolije je bila 0,39 %/leto, dogodki velikih krvavitev pa so se pojavili s pogostnostjo 0,73 %/leto.

Glede na vse podatke študij ENGAGE AF, E314 in ETNA-AF so pričakovali, da bodo imeli bolniki z NVAF in visokim CrCl, zdravljeni z edoksabanom 60 mg, pogostnost ishemične možganske kapi/sistemske embolije ≤ 1 % na leto. Ne pričakujemo, da bi zvečanje odmerka nad 60 mg pri bolnikih z NVAF z visokim CrCl (> 100 ml/min) nudilo večjo zaščito pred možgansko kapjo, je pa lahko povezano z zvečanimi neželenimi učinki. Zato pri teh bolnikih po skrbni oceni individualnega tveganja tromboembolije in krvavitve priporočamo shemo endoksabana v odmerku 60 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija

Izvedena je bila multicentrična, prospektivna, randomizirana odprta študija s slepo evalvacijo opazovanih dogodkov (ENSURE-AF), pri kateri so randomizirali 2.199 oseb (takih, ki še niso bile zdravljene s peroralnimi antikoagulantami, in takih, ki so že bile) z NVAF, pri katerih je bila načrtovana kardioverzija, z namenom primerjave edoksabana 60 mg enkrat na dan in enoksaparina/varfarina pri vzdrževanju terapevtskega INR 2,0-3,0 (randomizacija v razmerju 1 : 1); povprečni TTR pri varfarinu je bil 70,8 %. Skupno 2.149 oseb je bilo zdravljenih z edoksabanom (N = 1.067) ali enoksaparinom/varfarinom (N = 1.082). Osebe v skupini zdravljenja z edoksabanom so prejele odmerek 30 mg enkrat na dan, če je bil prisoten vsaj eden od naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerna okvara ledvic (CrCl 30-50 ml/min), nizka telesna masa (≤ 60 kg) ali sočasna uporaba specifičnih zaviralcev P-gp. Pri večini oseb v skupinah z edoksabanom in varfarinom je bila opravljena kardioverzija (83,7 % oziroma 78,9 %) ali pa je pri njih prišlo do samodejne konverzije (6,6 % oziroma 8,6 %). Uporabljena je bila kardioverzija, vodena s TEE (v 3 dneh od uvedbe), ali konvencionalna kardioverzija (vsaj 21 dni predzdravljenja). Zdravljenje so vzdrževali še 28 dni po kardioverziji.

Primarni izid učinkovitosti je bil kompozit celotne umrljivosti zaradi možganske kapi, SEE, MI in CV. Pri osebah v skupini z edoksabanom (N = 1.095) je prišlo do skupno 5 dogodkov (0,5 %, 95-% IZ 0,15 %-1,06 %), pri osebah v skupini z varfarinom (N = 1.104) pa do 11 dogodkov (1,0 %, 95-% IZ

0,50 %-1,78 %); razmerje obetov (OR) 0,46 (95-% IZ 0,12-1,43); analiza ITT je zajemala celotno obdobje študije s povprečnim trajanjem 66 dni.

Primarni izid varnosti je bil kompozit velikih krvavitev in CRNM krvavitev. Pri osebah v skupini z edoksabanom (N = 1.067) je prišlo do skupno 16 dogodkov (1,5 %, 95-% IZ 0,86 %-2,42 %), pri osebah v skupini z varfarinom (N = 1.082) pa do 11 dogodkov (1,0 %, 95-% IZ 0,51 %-1,81 %); razmerje obetov 1,48 (95-% IZ 0,64-3,55); analiza varnosti je zajemala obdobje zdravljenja.

Ta raziskovalna študija je pokazala majhno pogostnost velikih krvavitev, CRNM krvavitev in trombembolije v obeh skupinah zdravljenja pri kardioverziji.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z edoksabanom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje arterijske tromboze, zdravljenje trombembolije in preprečevanje trombembolije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Edoksaban se absorbira z najvišjimi plazemskimi koncentracijami v 1 - 2 urah. Absolutna biorazpoložljivost je približno 62 %. Hrana zvečuje največjo izpostavljenost v različnem obsegu, a minimalno vpliva na celotno izpostavljenost. Edoksaban so v študijah ENGAGE AF-TIMI 48 in Hokusai-VTE dajali s hrano ali brez hrane. Edoksaban je pri pH 6,0 ali višjem pH slabo topen. Sočasno dajanje inhibitorjev protonске črpalke ni pomembno vplivalo na izpostavljenost edoksabanu.

V študiji s 30 zdravimi preiskovanci so bile povprečne vrednosti AUC in C_{max} pri 60 mg edoksabana, danega peroralno v obliki zdrobljene tablete, zmešane z jabolčno čežano, ali preko nazogastrične sonde v obliki zdrobljene tablete, suspendirane v vodi, biološko enakovredne tistim pri nezdroljeni tableti. Glede na predvidljivi, z odmerkom sorazmerni farmakokinetični profil edoksabana so rezultati biološke uporabnosti iz te študije verjetno prenosljivi tudi na manjše odmerke edoksabana.

Porazdelitev

Porazdelitev je bifazična. Volumen porazdelitve je 107 (19,9) l povprečje (SD).

Vezava na plazemske beljakovine *in vitro* je približno 55 %. Pri odmerjanju enkrat na dan ni klinično pomembnega kopičenja edoksabana (kvocient kopičenja 1,14). Koncentracija v stanju ravnovesja se doseže v 3 dneh.

Biotransformacija

Prevladujoča oblika v plazmi je nespremenjeni edoksaban. Edoksaban se presnavlja s hidrolizo (ki jo katalizira karboksilesteraza 1), konjugacijo ali oksidacijo s CYP3A4/5 (< 10 %). Edoksaban ima tri aktivne presnovke; prevladujoči presnovek (M-4), ki nastane s hidrolizo, je aktiven in pri zdravih osebah doseže manj kot 10 % izpostavljenosti izhodne spojine. Izpostavljenost drugim presnovkom je manj kot 5 %. Edoksaban je substrat za iztočni prenašalec P-gp, ni pa substrat za privzemne prenašalce, na primer za polipeptidni prenašalec organskih anionov OATP1B1, prenašalca organskih anionov OAT1 in OAT3 ali prenašalec organskih kationov OCT2. Njegov aktivni presnovek je substrat za OATP1B1.

Izločanje

Pri zdravih preiskovancih ocenjujejo celotni očistek na 22 (\pm 3) l/uro; 50 % se očisti skozi ledvice (11 l/uro). Ledvični očistek predstavlja približno 35 % danega odmerka. Presnova in izločanje preko žolča in črevesa predstavlja preostali očistek. $t_{1/2}$ za peroralno dajanje je 10 - 14 ur.

Linearnost/nelinearnost

Edoksaban kaže pri zdravih osebah za odmerke od 15 mg do 60 mg farmakokinetiko, ki je približno proporcionalna odmerku.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Po upoštevanju funkcije ledvic in telesne mase starost nima dodatnega klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko edoksabana v analizi populacijske farmakokinetike ključne študije faze 3 pri NVAf (ENGAGE AF-TIMI 48).

Okvara ledvic

Plazemska AUC pri preiskovancih z blago (CrCl > 50 - 80 ml/min), zmerno (CrCl 30 - 50 ml/min) oziroma hudo (CrCl < 30 ml/min, vendar ti preiskovanci niso bili na dializi) okvaro ledvic se je zvečala za 32 %, 74 % oziroma 72 % v primerjavi z osebami z normalno funkcijo ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic je presnovni profil spremenjen in nastaja večja količina aktivnih presnovkov. Med koncentracijo edoksabana v plazmi in aktivnostjo proti faktorju Xa je linearna korelacija ne glede na funkcijo ledvic.

Osebe z ESRD na peritonealni dializi so imele v primerjavi z zdravimi osebami za 93 % večjo celotno izpostavljenost.

Populacijsko FK modeliranje kaže, da se v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo ledvic izpostavljenost pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CrCl 15 – 29 ml/min) približno podvoji.

V preglednici 12 je prikazana anti-FXa aktivnost edoksabana po kategorijah CrCl za vsako indikacijo.

Preglednica 12: Anti-FXa aktivnost edoksabana glede na CrCl

Odmerek edoksabana	CrCl (ml/min)	Aktivnost edoksabana proti faktorju Xa po odmerku (IE/ml) ¹	Aktivnost edoksabana proti faktorju Xa pred odmerkom (IE/ml) ²
mediana [razpon 2,5-97,5 %]			
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije: NVAf			
30 mg enkrat na dan	≥ 30 do ≤ 50	2,92 [0,33-5,88]	0,53 [0,11-2,06]
60 mg enkrat na dan*	> 50 do ≤ 70	4,52 [0,38-7,64]	0,83 [0,16-2,61]
	> 70 do ≤ 90	4,12 [0,19-7,55]	0,68 [0,05-2,33]
	> 90 do ≤ 110	3,82 [0,36-7,39]	0,60 [0,14-3,57]
	> 110 do ≤ 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]
Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovljene GVT in PE (VTE)			
30 mg enkrat na dan	≥ 30 do ≤ 50	2,21 [0,14-4,47]	0,22 [0,00-1,09]
60 mg enkrat na dan*	> 50 do ≤ 70	3,42 [0,19-6,13]	0,34 [0,00-3,10]
	> 70 do ≤ 90	2,97 [0,24-5,82]	0,24 [0,00-1,77]
	> 90 do ≤ 110	2,82 [0,14-5,31]	0,20 [0,00-2,52]
	> 110 do ≤ 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]

*Zmanjšanje odmerka na 30 mg ob majhni telesni masi ≤ 60 kg ali specifičnih sočasno uporabljenih inhibitorjih P-gp.

¹Po odmerku ustreza C_{max} (vzorci po odmerku so bili odvzeti 1-3 ure po dajanju edoksabana).

²Pred odmerkom ustreza C_{min}.

Čeprav zdravljenje z edoksabanom ne zahteva rutinskega spremljanja, je vpliv na antikoagulacijo mogoče oceniti s kalibriranim kvantitativnim testom zaviranja FXa, ki je lahko uporaben v izjemnih situacijah, kjer bi lahko poznavanje izpostavljenosti edoksabanu pomagalo pri sprejemanju kliničnih odločitev, npr. pri prevelikem odmerjanju in nujnih kirurških posegih (glejte tudi poglavje 4.4).

4-urni postopek hemodialize je zmanjšal celotno izpostavljenost edoksabanu za manj kot 9 %.

Okvara jeter

Bolniki z blago ali zmerno okvaro jeter so kazali farmakokinetiko in farmakodinamiko, ki sta bili primerljivi tistima pri njihovi zdravi kontrolni skupini z enakimi demografskimi podatki. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter edoksabana niso raziskovali (glejte poglavje 4.2).

Spol

Po upoštevanju telesne mase spol nima dodatnega klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko edoksabana v analizi populacijske farmakokinetike ključne študije faze 3 pri NVAf (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnični izvor

V analizi populacijske farmakokinetike v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 sta bili največja in celotna izpostavljenost pri azijskih in neazijskih bolnikih primerljivi.

Telesna masa

V populacijski farmakokinetični analizi študije ENGAGE AF-TIMI 48 pri NVAF sta bili C_{max} in AUC pri bolnikih z mediano majhno telesno maso (55 kg) zvečani za 40 % oziroma 13 % v primerjavi z bolniki z mediano veliko telesno maso (84 kg). V kliničnih študijah faze 3 (obe indikaciji, NVAF in VTE) so imeli bolniki s telesno maso ≤ 60 kg 50-odstotno zmanjšanje odmerka edoksabana in so imeli v primerjavi z varfarinom podobno učinkovitost in manj krvavitev.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

PT, INR, aPTT in zaviralec FXa so v linearni korelaciji s koncentracijami edoksabana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala ali fototoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Edoksaban je v večjih odmerkih pri podganah in kuncih kazal krvavitve v nožnico, ni pa vplival na reproduktivno funkcijo roditeljske generacije podgan.

Pri podganah niso ugotovili nobenih učinkov na plodnost samcev ali samic.

V raziskavah reprodukcije pri živalih so kunci kazali zvečano incidenco variacij žolčnika pri odmerku 200 mg/kg, kar je približno 65-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD), ki je 60 mg/dan in temelji na celotni telesni površini v mg/m^2 . Zvečane izgube zarodkov po implantaciji so se pojavljale pri podganah pri odmerku 300 mg/kg/dan (približno 49-kratnik MRHD) in pri kuncih pri 200 mg/kg/dan (približno 65-kratnik MRHD).

Edoksaban se je izločal v mleko doječih podgan.

Ocena tveganja za okolje

Učinkovina edoksabanijev tozilat je v okolju dolgo obstojna (za navodila za odstranjevanje glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)
predgelirani škrob
krospovidon (E1202)
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

hipromeloza (E464)

makrogol (8000)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
karnauba vosek

Roteas 15 mg filmsko obložene tablete
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Roteas 30 mg filmsko obložene tablete
rdeči železov oksid (E172)

Roteas 60 mg filmsko obložene tablete
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Roteas 15 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/aluminija v kartonskih škatlah s po 10 filmsko obloženimi tabletami.
Deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki iz PVC/aluminija v kartonskih škatlah s po 10 x 1 filmsko obloženo tableto.

Roteas 30 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/aluminija v kartonskih škatlah s po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženimi tabletami.
Deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki iz PVC/aluminija v kartonskih škatlah s po 10 x 1, 50 x 1 in 100 x 1 filmsko obloženo tableto.
Plastenke iz HDPE z navojno zaporko iz PP, ki vsebujejo 90 filmsko obloženih tablet.

Roteas 60 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/aluminija v kartonskih škatlah s po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženimi tabletami.
Deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki iz PVC/aluminija v kartonskih škatlah s po 10 x 1, 50 x 1 in 100 x 1 filmsko obloženo tableto.
Plastenke iz HDPE z navojno zaporko iz PP, ki vsebujejo 90 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roteas 15 mg filmsko obložene tablete

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg filmsko obložene tablete

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

Roteas 60 mg filmsko obložene tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. april 2017

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bavarska
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Roteas na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Cilj izobraževalnega programa je zmanjševanje tveganja resnih krvavitev pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Roteas, in sicer tako, da se zagotovi ozavešanje zdravnikov, ki predpisujejo zdravilo, in podajanje smernic za ustrezno izbiro bolnikov, pravilno odmerjanje, pa tudi obvladovanje tega tveganja.

Program je namenjen tudi zagotovitvi, da bodo zdravstveni delavci, ki nameravajo predpisovati zdravilo Roteas, obveščeni o obstoju opozorilne kartice za bolnika in da bodo vedeli, da morajo kartico izročiti vsakemu bolniku, ki se bo zdravil z zdravilom Roteas, in jo skupaj z njim pregledati.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, v kateri se bo tržilo zdravilo Roteas, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Roteas, prejeli naslednje izobraževalno gradivo:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC);
- vodnik za predpisovanje za zdravstvene delavce;
- opozorilno kartico za bolnika.

Vodnik za predpisovanje za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- pomembne informacije o tveganju za krvavitev;
- podrobnosti o populaciji, ki je potencialno izpostavljena večjemu tveganju za krvavitev;
- kontraindikacije;
- priporočila za prilaganje odmerjanja pri skupinah bolnikov z zvečanim tveganjem, vključno z bolniki z okvaro ledvic ali jeter, majhno telesno maso in s tistimi, ki sočasno uporabljajo nekatere inhibitorje P-gp;
- smernice glede prehoda z zdravljenja in na zdravljenje z zdravilom Roteas;
- smernice glede operacij ali invazivnih posegov in smernice za začasno ukinitvev zdravila;
- obvladovanje prevelikega odmerjanja in krvavitev;
- uporaba koagulacijskih testov in njihova interpretacija;
- vsi bolniki morajo prejeti opozorilno kartico za bolnika in biti poučeni o:
 - znakih ali simptomih krvavitve in o tem, kdaj je treba poiskati zdravniško pomoč,
 - pomenu upoštevanja navodil za jemanje zdravila,
 - potrebi, da imajo opozorilno kartico za bolnika vedno s seboj,
 - potrebi obveščanja zdravstvenih delavcev, da jemljejo zdravilo Roteas, če je pri njih potrebna kakršna koli operacija ali invaziven poseg.

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna varnostna sporočila:

- znake ali simptome krvavitve in kdaj je treba poiskati zdravniško pomoč;
- pomen upoštevanja navodil za jemanje zdravila;
- potreba, da imajo opozorilno kartico za bolnika vedno s seboj;
- potreba o obveščanju zdravstvenih delavcev, da jemljejo zdravilo Roteas, če je pri njih potrebna kakršna koli operacija ali invaziven poseg.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA (KARTONSKA ŠKATLA) ZA 15 MG

1. IME ZDRAVILA

Roteas 15 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg edoksabana (v obliki tozilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
10 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1152/001 10 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/002 10 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Roteas 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Z 10 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI ZA 15 MG

1. IME ZDRAVILA

Roteas 15 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI Z 10 x 1 FILMSKO OBLOŽENO TABLETO ZA 15 MG

1. IME ZDRAVILA

Roteas 15 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA (KARTONSKA ŠKATLA) ZA 30 MG****1. IME ZDRAVILA**

Roteas 30 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg edoksabana (v obliki tozilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
10 x 1 filmsko obložena tableta
50 x 1 filmsko obložena tableta
100 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1152/00310 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/00414 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/005 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/006 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/007 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/008 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/009 84 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/010 90 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/011 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/012 100 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/013 10 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/16/1152/014 50 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/16/1152/015 100 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Roteas 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Z 10 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI ZA 30 MG

1. IME ZDRAVILA

Roteas 30 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S 14 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI ZA 30 MG

1. IME ZDRAVILA

Roteas 30 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON, TOR, SRE, ČET, PET, SOB, NED

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI Z 10 x 1 FILMSKO OBLOŽENO TABLETO ZA 30 MG

1. IME ZDRAVILA

Roteas 30 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

**ZUNANJA OVOJNINA (KARTONSKA ŠKATLA) IN NALEPKA ZA PLASTENKO IZ HDPE
ZA 30 MG**

1. IME ZDRAVILA

Roteas 30 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg edoksabana (v obliki tozilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1152/029 90 filmsko obloženih tablet (plastenka iz HDPE)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. (samo za nalepko plastenke)

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Roteas 30 mg (samo za zunanjo ovojnino (kartonsko škatlo), ne za nalepko plastenke)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. (samo za zunanjo ovojnino (kartonsko škatlo), ne za nalepko plastenke)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC (samo za zunanjo ovojnino (kartonsko škatlo), ne za nalepko plastenke)
SN (samo za zunanjo ovojnino (kartonsko škatlo), ne za nalepko plastenke)
NN (samo za zunanjo ovojnino (kartonsko škatlo), ne za nalepko plastenke)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA (KARTONSKA ŠKATLA) ZA 60 MG****1. IME ZDRAVILA**

Roteas 60 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg edoksabana (v obliki tozilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
10 x 1 filmsko obložena tableta
50 x 1 filmsko obložena tableta
100 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1152/01610 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/01714 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/018 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/019 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/020 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/021 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/022 84 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/023 90 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/024 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/025 100 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1152/026 10 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/16/1152/027 50 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/16/1152/028 100 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Roteas 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Z 10 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI ZA 60 MG

1. IME ZDRAVILA

Roteas 60 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S 14 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI ZA 60 MG

1. IME ZDRAVILA

Roteas 60 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON, TOR, SRE, ČET, PET, SOB, NED

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMEKI Z 10 x 1 FILMSKO OBLOŽENO TABLETO ZA 60 MG

1. IME ZDRAVILA

Roteas 60 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA (KARTONSKA ŠKATLA) IN NALEPKA ZA PLASTENKO IZ HDPE ZA 60 MG

1. IME ZDRAVILA

Roteas 60 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg edoksabana (v obliki tozilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1152/030 90 filmsko obloženih tablet (plastenka iz HDPE)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. (samo za nalepko plastenke)

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Roteas 60 mg (samo za zunanjo ovojnino (kartonsko škatlo), ne za nalepko plastenke)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. (samo za zunanjo ovojnino (kartonsko škatlo), ne za nalepko plastenke)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC (samo za zunanjo ovojnino (kartonsko škatlo), ne za nalepko plastenke)
SN (samo za zunanjo ovojnino (kartonsko škatlo), ne za nalepko plastenke)
NN (samo za zunanjo ovojnino (kartonsko škatlo), ne za nalepko plastenke)

OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA

OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA

Zdravilo Roteas

Filmsko obložene tablete

edoksaban

To kartico imejte vedno pri sebi.

Pred vsakim zdravljenjem ali medicinskim posegom jo pokažite zdravstvenemu delavcu, farmacevtu, kirurgu ali zobozdravniku.

INFORMACIJE O BOLNIKU

Ime bolnika:

Datum rojstva:

V nujnem primeru se obrnite na:

Ime:

Telefonska številka:

INFORMACIJE O ZDRAVLJENJU

(Izpolni zdravnik.)

Zdravilo Roteas je bilo predpisano v enkratnem dnevnom odmerku: mg

Datum začetka zdravljenja: / (mm/l)

Krvna skupina:

Druga zdravila/zdravstvena stanja:

INFORMACIJE O ZDRAVNIKU, KI JE PREDPISAL ZDRAVILO

Za več informacij ali v nujnem primeru se obrnite na:

Ime zdravnika:

Telefonska številka, žig ambulante:

Podpis zdravnika:

INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE

- Zdravilo Roteas je peroralen zaviralec antikoagulacijskega faktorja Xa.
- Če je potreben invaziven poseg, je treba prenehati z uporabo zdravila Roteas vsaj 24 ur pred njim, med posegom pa je potrebna ustrezna mera previdnosti.

- Zdravilo Roteas lahko zveča tveganje za krvavitve. V primeru klinično pomembne krvavitve takoj prenehajte z zdravljenjem.
- Koagulacijski testi, kot so mednarodno normalizirano razmerje (INR), protrombinski čas (PT) ali aktivirani delni trombotoplastinski čas (aPTT), niso uporabni za merjenje učinka zdravila Roteas. Vendar pa lahko kalibrirani test proti faktorju anti-Xa pomaga pri sprejemanju informiranih kliničnih odločitev.

Za več informacij glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Berlin-Chemie [LOGOTIP]

INFORMACIJE O VAŠEM ZDRAVLJENJU

Predpisali so vam zdravilo Roteas, zdravilo proti strjevanju krvi, ki redči kri in pomaga preprečevati nastajanje krvnih strdkov. Pomembno je, da zdravilo jemljete točno tako, kot vam je naročil zdravnik.

- Če pozabite vzeti odmerek zdravila, ga vzemite takoj in naslednji dan nadaljujte kot običajno - v istem dnevu ne smete dvakrat vzeti predpisanega odmerka.
- Pred začetkom jemanja katerega koli drugega zdravila (vključno z zdravili, ki jih dobite brez recepta) se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravila Roteas ne nehajte jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, saj lahko to zveča tveganje za nastanek krvnega strdka.
- Preberite navodilo za uporabo, ki se nahaja v vsakem pakiranju zdravila Roteas.

KDAJ JE TREBA POISKATI ZDRAVNIŠKI NASVET?

TVEGANJE ZA KRVAVITEV

Jemanje zdravil proti strjevanju krvi, kot je zdravilo Roteas, lahko zveča tveganje za krvavitve. Zato je pomembno, da poznate morebitne znake in simptome krvavitve in da se **takoj** pogovorite z zdravnikom, če opazite kar koli od naslednjega:

- modrice ali krvavitve pod kožo,
- kri v urinu,
- izkašljevanje krvi,
- bruhanje krvi ali vsebine videza kavne usedline,
- krvavitve iz nosu ali iz ureznin, pri katerih dolgo traja, da se krvavitev ustavi,
- blato barve katrana,
- omotičnost ali nenaden glavobol,
- nepojasnjeno utrujenost ali
- neobičajno krvavitev iz nožnice, vključno z močnejšo ali dlje trajajočo menstruacijo.

Če opazite kateri koli nenavaden simptom, se pogovorite z zdravnikom.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Roteas 15 mg filmsko obložene tablete
Roteas 30 mg filmsko obložene tablete
Roteas 60 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Roteas in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Roteas
3. Kako jemati zdravilo Roteas
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Roteas
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Roteas in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina zdravila Roteas je edoksaban, ki sodi v skupino zdravil, imenovano antikoagulantni. To zdravilo pomaga preprečevati nastanek krvnih strdkov. Zdravilo deluje tako, da zavira aktivnost faktorja Xa, ki je pomembna komponenta strjevanja krvi.

Zdravilo Roteas se pri odraslih uporablja:

- **za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v možganih** (možganska kap) **in drugih krvnih žilah telesa**, če imate obliko nerednega srčnega ritma, ki se imenuje nevalvularna atrijska fibrilacija, in vsaj še en dodaten dejavnik tveganja, npr. popuščanje srca, prebolelo možgansko kap ali zvišan krvni tlak;
- **za zdravljenje krvnih strdkov v venah nog** (globoka venska tromboza) **in v žilah v pljučih** (pljučna embolija) ter za **preprečevanje ponovitve krvnih strdkov** v žilah nog in/ali v pljučih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Roteas

Ne jemljite zdravila Roteas

- če ste alergični na edoksaban ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate ponavljajoče se krvavitve;
- če imate bolezen ali stanje, ki poveča tveganje za hude krvavitve (npr. razjedo želodca, poškodbo ali krvavitev v možganih ali nedavni kirurški poseg na možganih ali očeh);
- če jemljete druga zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (npr. varfarin, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ali heparin), razen pri spremembi/zamenjavi antikoagulacijskega zdravljenja ali ko dobivate heparin skozi venski ali arterijski kateter za vzdrževanje prehodnosti katetra;
- če imate bolezen jeter, ki lahko zveča tveganje za krvavitve;
- če imate nekontroliran visok krvni tlak;
- če ste noseči ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Roteas se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom,

- če imate zvečano tveganje krvavitve, kar bi bilo možno, če imate katero od naslednjih bolezni:
 - zadnji stadij bolezni ledvic ali če ste na dializi;
 - hudo bolezen jeter;
 - motnje strjevanja krvi;
 - problem s krvnimi žilami vašega očesnega ozadja (retinopatija);
 - nedavno krvavitev v možganih (intrakranialna ali intracerebralna krvavitev);
 - težave s krvnimi žilami v vaših možganih ali hrbtenjači;
- če imate mehanično srčno zaklopko.

Zdravilo Roteas 15 mg se uporablja samo ob prehodu z zdravljenja z zdravilom Roteas 30 mg na zdravljenje z antagonistom vitamina K (npr. varfarin) (glejte poglavje 3: Kako jemati zdravilo Roteas).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Roteas,

- če veste, da imate bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom (bolezen imunskega sistema, zaradi katere imate povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov), o tem obvestite zdravnika, ki bo presodil, ali je treba zdravljenje spremeniti.

Če je pri vas potreben kirurški poseg,

- je zelo pomembno, da zdravilo Roteas pred kirurškim posegom in po njem jemljete natančno ob predpisanem času, kot vam je svetoval zdravnik. Če je mogoče, nehalite jemati zdravilo Roteas vsaj 24 ur pred operacijo. Zdravnik bo določil, kdaj boste spet začeli jemati zdravilo Roteas.
V nujnih situacijah bo vaš zdravnik pomagal določiti ustrezne ukrepe glede zdravila Roteas.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Roteas se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Na voljo ni podatkov o uporabi zdravila pri otrocih in mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo Roteas

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če jemljete karkoli od naštetega:

- katero od zdravil proti glivičnim okužbam (npr. ketokonazol);
- zdravila za zdravljenje nenormalnega bitja srca (npr. dronedaron, kinidin, verapamil);
- druga zdravila za zmanjševanje strjevanja krvi (npr. heparin, klopidogrel ali antagonist vitamina K, npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon ali dabigatran, rivaroksaban, apiksaban);
- antibiotike (npr. eritromicin);
- zdravila za preprečevanje zavrnitve organov po presaditvi (npr. ciklosporin);
- protivnetna zdravila in zdravila za lajšanje bolečin (npr. naproksen ali acetilsalicilno kislino);
- antidepresive, imenovane selektivni zaviralci privzema serotonina ali zaviralci privzema serotonina in noradrenalina.

Če kar koli od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Roteas, ker zgoraj navedena zdravila lahko zvečajo učinke zdravila Roteas in možnost neželene krvavitve. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje z zdravilom Roteas in ali je pri vas potreben nadzor.

Če jemljete karkoli od naštetega:

- zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital),
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri anksioznosti in blagi depresiji,
- antibiotik rifampicin.

Če kar koli od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Roteas, ker se učinek zdravila Roteas lahko zmanjša. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje z zdravilom Roteas in ali je pri vas potreben nadzor.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Roteas, če ste noseči ali dojite. Če obstaja možnost, da bi lahko zanosili, jemljite zanesljivo kontracepcijsko sredstvo, ko jemljete zdravilo Roteas. Če med jemanjem zdravila Roteas, zanosite, to nemudoma povejte svojemu zdravniku, ki bo odločil, kako vas bo treba zdraviti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Roteas nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. Kako jemati zdravilo Roteas

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila jemati

Priporočeni odmerek je ena **60-miligramska** tableta enkrat na dan.

- **Če imate okvaro delovanja ledvic**, vam bo mogoče zdravnik zmanjšal odmerek na eno **30-miligramsko** tableto enkrat na dan.
- **Če je vaša telesna masa 60 kg ali manj**, je priporočeni odmerek ena **30-miligramska** tableta enkrat na dan.
- **Če vam je zdravnik predpisal zdravila, ki so znana pod imenom zaviralci P-gp:** ciklosporin, dronedaron, eritromicin ali ketokonazol, je priporočeni odmerek ena **30-miligramska** tableta enkrat na dan.

Kako jemati tablete

Tableto pogoltnite po možnosti z vodo.

Zdravilo Roteas lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če težko pogoltnete celo tableto, se pogovorite z zdravnikom o drugih načinih jemanja zdravila Roteas. Tableto lahko zdrobite in zmešate z vodo ali jabolčno čežano ter jo takoj zaužijete. Če je potrebno, vam lahko zdravnik da zdrobljeno tableto zdravila Roteas tudi skozi cevko v želodec.

Vaš zdravnik lahko spremeni vaše antikoagulantno zdravljenje takole:

Prehod z antagonistov vitamina K (npr. varfarina) na zdravilo Roteas

Prenehajte jemati antagonist vitamina K (npr. varfarin). Zdravnik vam bo moral narediti preiskave krvi in vam bo naročil, kdaj začnete jemati zdravilo Roteas.

Prehod s peroralnih antikoagulantov, ki niso antagonisti vitamina K (dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban) na zdravilo Roteas

Prenehajte jemati prejšnja zdravila (npr. dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban) in začnite jemati zdravilo Roteas ob času naslednjega načrtovanega odmerka.

Prehod s parenteralnih antikoagulantov (npr. heparina) na zdravilo Roteas

Prenehajte uporabljati antikoagulant (npr. heparin) in začnite jemati zdravilo Roteas ob času naslednjega načrtovanega odmerka antikoagulant.

Prehod z zdravila Roteas na antagonist vitamina K (npr. varfarin)

Če trenutno jemljete 60 mg zdravila Roteas:

Zdravnik vam bo naročil, da zmanjšajte odmerek zdravila Roteas na 30-miligramsko tableto enkrat na dan in jo jemljite skupaj z antagonistom vitamina K (npr. varfarinom). Zdravnik vam bo moral narediti preiskave krvi in vam bo naročil, kdaj prenehajte jemati zdravilo Roteas.

Če trenutno jemljete 30 mg (zmanjšani odmerek) zdravila Roteas:

Zdravnik vam bo naročil, da zmanjšajte odmerek zdravila Roteas na 15-miligramsko tableto enkrat na dan in jo jemljite skupaj z antagonistom vitamina K (npr. varfarinom). Zdravnik vam bo moral narediti preiskave krvi in vam bo naročil, kdaj prenehajte jemati zdravilo Roteas.

Prehod z zdravila Roteas na peroralne antikoagulate, ki niso antagonisti vitamina K (dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban)

Prenehajte jemati zdravilo Roteas in začnite jemati peroralni antikoagulant, ki ni antagonist vitamina K (npr. dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban) ob času naslednjega načrtovanega odmerka zdravila Roteas.

Prehod z zdravila Roteas na parenteralne antikoagulate (npr. heparin)

Prenehajte jemati zdravilo Roteas in začnite uporabljati parenteralni antikoagulant (npr. heparin) ob času naslednjega načrtovanega odmerka zdravila Roteas.

Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija:

Če je vaš nenormalen srčni utrip treba povrniti na normalnega s postopkom, ki mu pravimo kardioverzija, vzemite zdravilo Roteas takrat, kot vam je naročil zdravnik, da preprečite krvne strdke v možganih in krvnih žilah drugod po vašem telesu.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Roteas, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Roteas, to takoj povejte zdravniku.

Če vzamete več zdravila Roteas, kot je priporočeno, imate lahko zvečano tveganje krvavitev.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Roteas

Vzemite tableto takoj in potem naslednjega dne nadaljujte z jemanjem tablete enkrat na dan kot navadno. Ne vzemite dvojnega odmerka istega dne, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Roteas

Ne prenehajte jemati zdravila Roteas, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, ker zdravilo Roteas zdravi in preprečuje resne bolezni.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Kot druga podobna zdravila (zdravila, ki zmanjšujejo strjevanje krvi) lahko zdravilo Roteas povzroči krvavitev, ki je lahko celo smrtno nevarna. V nekaterih primerih krvavitev mogoče ni očitna.

Če opazite pri sebi kakšno krvavitev, ki se ne ustavi sama od sebe, ali če opazite znake čezmerne krvavitve (hudo oslabelost, utrujenost, bledico, omotico, glavobol ali otekanje brez jasnega vzroka), se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik se lahko odloči, da vas bo natančno opazoval ali vam spremenil zdravilo.

Celoten seznam možnih neželenih učinkov:

Pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečine v trebuhu,
- nenormalni izvidi krvnih preiskav delovanja jeter,
- krvavitve v koži ali pod kožo,
- anemija (slabokrvnost, pomanjkanje rdečih krvničk),
- krvavitev iz nosu,
- krvavitev iz nožnice,
- izpuščaj,
- krvavitev v črevesu,
- krvavitev iz ust in/ali žrela,
- kri, najdena v vašem urinu,
- krvavitev po poškodbi (vbodljaj),
- krvavitev v želodcu,
- omotica,
- slabost,
- glavobol,
- srbenje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- krvavitve v očeh,
- krvavitev iz kirurške rane po operaciji,
- kri v izpljunku pri kašljanju,
- krvavitev v možganih,
- druge vrste krvavitev,
- zmanjšano število krvnih ploščic v krvi (kar lahko vpliva na strjevanje krvi),
- alergijska reakcija,
- koprivnica.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- krvavitev v mišicah,
- krvavitev v sklepih,
- krvavitev v trebuhu,
- krvavitev v srcu,
- znotrajlobanjska krvavitev,
- krvavitev po kirurškem postopku,
- alergijski šok,
- otekanje kateregakoli dela telesa zaradi alergijske reakcije.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Roteas

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na pretisnem omotu ali plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Roteas

- Učinkovina je edoksaban (v obliki tozilata).

Roteas 15 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 15 mg edoksabana (v obliki tozilata).

Roteas 30 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 30 mg edoksabana (v obliki tozilata).

Roteas 60 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 60 mg edoksabana (v obliki tozilata).

- Druge sestavine zdravila so:

Roteas 15 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete: manitol (E421), predgelirani škrob, krospovidon (E1202), hidroksipropilceluloza (E463), magnezijev stearat (E470b).

Filmska obloga: hipromeloza (E464), makrogol (8000), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), karnauba vosek, rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172).

Roteas 30 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete: manitol (E421), predgelirani škrob, krospovidon (E1202), hidroksipropilceluloza (E463), magnezijev stearat (E470b).

Filmska obloga: hipromeloza (E464), makrogol (8000), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), karnauba vosek, rdeči železov oksid (E172).

Roteas 60 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete: manitol (E421), predgelirani škrob, krospovidon (E1202), hidroksipropilceluloza (E463), magnezijev stearat (E470b).

Filmska obloga: hipromeloza (E464), makrogol (8000), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), karnauba vosek, rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Roteas in vsebina pakiranja

Roteas 15 mg filmsko obložene tablete so oranžne, okrogle, premera 6,7 mm, z vtisnjenim napisom "DSC L15" na eni strani.

Na voljo so v pretisnih omotih v kartonskih škatlah s po 10 filmsko obloženimi tabletami ali deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki v kartonskih škatlah s po 10 x 1 filmsko obloženo tableto.

Roteas 30 mg filmsko obložene tablete so rožnate, okrogle, premera 8,5 mm, z vtisnjenim napisom "DSC L30" na eni strani.

Na voljo so v pretisnih omotih v kartonskih škatlah s po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženimi tabletami ali v deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki v kartonskih škatlah s po 10 x 1, 50 x 1 ali 100 x 1 filmsko obloženo tableto ali v plastenkah s po 90 filmsko obloženimi tabletami.

Roteas 60 mg filmsko obložene tablete so rumene, okrogle, premera 10,5 mm, z vtisnjenim napisom "DSC L60" na eni strani.

Na voljo so v pretisnih omotih v kartonskih škatlah s po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženimi tabletami ali v deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki v kartonskih škatlah s po 10 x 1, 50 x 1 ali 100 x 1 filmsko obloženo tableto ali v plastenkah s po 90 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemčija

Proizvajalec

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.