

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roteas 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Roteas 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Roteas 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Roteas 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi 15 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg edoksabaania (tosilaattina).

Roteas 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi 30 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg edoksabaania (tosilaattina).

Roteas 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi 60 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg edoksabaania (tosilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Roteas 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Oranssi, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti (halkaisijaltaan 6,7 mm), johon on kaiverrettu ”DSC L15”.

Roteas 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleanpunainen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti (halkaisijaltaan 8,5 mm), johon on kaiverrettu ”DSC L30”.

Roteas 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti (halkaisijaltaan 10,5 mm), johon on kaiverrettu ”DSC L60”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Roteas on tarkoitettu aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä, kuten kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, hypertensio, ikä ≥ 75 vuotta, diabetes mellitus, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Roteas on tarkoitettu syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoitoon sekä uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisyyn aikuisille (hemodynaamisesti epävakaa keuhkoemboliapotilaat, ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy

Suositusannos on 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa.

Ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavien potilaiden edoksabaanihoidon pitää olla pitkäaikaista.

SLT:n ja KE:n hoito sekä uusiutuvan SLT:n ja KE:n (laskimotromboembolian) ehkäisy

Suositusannos on 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa sen jälkeen, kun parenteraalista antikoagulanttia on aluksi käytetty vähintään 5 vuorokauden ajan (ks. kohta 5.1). Edoksabaania ja aluksi käytettävää parenteraalista antikoagulanttia ei saa antaa samanaikaisesti.

SLT:n ja KE:n (laskimotromboembolian) hoidossa sekä uusiutuvan laskimotromboembolian ehkäisyssä hoidon kesto arvioidaan yksilöllisesti ottaen perusteellisesti huomioon hoidosta saatava hyöty ja vastaavasti hoidon aiheuttama verenvuotoriski (ks. kohta 4.4). Lyhytkestoisen hoidon (vähintään 3 kuukautta) on perustuttava ohimeneviin riskitekijöihin (esim. äskettäinen leikkaus, trauma, immobilisaatio). Pidempikestoisten hoitojen pitää perustua pysyviin riskitekijöihin tai idiopaattiseen SLT:hen tai KE:hen.

Edoksabaanin suositeltu annos ei-läppäperäisessä eteisvärinässä ja laskimotromboemboliassa on 30 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on vähintään yksi seuraavista kliinisistä tekijöistä:

- Keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma (CrCl) 15–50 ml/min)
- Pieni ruumiinpaino ≤ 60 kg
- Seuraavien P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjien samanaikainen käyttö: siklosporiini, dronedaroni, erytromysiini tai ketokonatsoli.

Taulukko 1: Yhteenveto annostuksesta ei-läppäperäisessä eteisvärinässä ja laskimotromboemboliassa (SLT ja KE)

Annostusohjeiden yhteenveto		
Suositusannos		60 mg edoksabaania kerran vrk:ssa
Annossuositus potilaille, joilla on yksi tai useampi seuraavista kliinisistä tekijöistä:		
Munuaisten vajaatoiminta	Keskivaikea tai vaikea (CrCl 15–50 ml/min)	30 mg edoksabaania kerran vrk:ssa
Pieni ruumiinpaino	≤ 60 kg	
P-gp:n estäjät	Siklosporiini, dronedaroni, erytromysiini, ketokonatsoli	

Annoksen jääminen väliin

Jos edoksabaaniannos unohtuu, se on otettava välittömästi, jonka jälkeen päivittäisen annoksen ottamista jatketaan suositellulla tavalla seuraavana päivänä. Potilaan ei pidä ottaa kaksinkertaista hänelle määrättyä annosta samana päivänä väliin jääneen annoksen korvaamiseksi.

Edoksabaanihoidosta ja edoksabaanihoitoon vaihtaminen

On tärkeää, että ei-läppäperäistä eteisvärinää ja laskimotromboemboliaa sairastavat potilaat saavat jatkuvaa antikoagulanttihoitoa. Tietyissä tilanteissa antikoagulanttihoidon vaihtaminen voi olla tarpeen (taulukko 2).

Taulukko 2: Antikoagulanttihoidon vaihtaminen ei-läppäperäisessä eteisvärinässä ja laskimotromboemboliassa (SLT ja KE)

Vaihtaminen edoksabaanihoitoon		
Mistä	Mihin	Suositus
K-vitamiiniantagonisti (VKA)	Edoksabaani	Lopeta VKA-hoito ja aloita edoksabaanihoito, kun INR-arvo $\leq 2,5$.
Muut suun kautta otettavat antikoagulantit kuin VKA (ei-VKA) - dabigatraani - rivaroksabaani - apiksabaani	Edoksabaani	Lopeta dabigatraani-, rivaroksabaani- tai apiksabaanihoito ja aloita edoksabaanihoito suun kautta otettavan antikoagulantin seuraavan annoksen ottamisaikaan (ks. kohta 5.1).
Parenteraaliset antikoagulantit	Edoksabaani	Näitä lääkevalmisteita ei pidä antaa samanaikaisesti. Subkutaanit antikoagulantit (pienimolekyylinen hepariini, fondaparinuuksi): Lopeta hoito subkutaanilla antikoagulantilla ja aloita edoksabaanihoito seuraavan subkutaanin antikoagulanttiannoksen ottamisaikaan.
		Laskimonsisäinen fraktioimaton hepariini: Lopeta infuusio, ja aloita edoksabaanihoito 4 tuntia myöhemmin.

Edoksabaanihoidosta vaihtaminen		
Mistä	Mihin	Suositus
Edoksabaani	VKA	Riittämätön antikoagulaatio on mahdollista edoksabaanihoidosta VKA-hoitoon vaihtamisen yhteydessä. Riittävän antikoagulaation jatkuminen on aina varmistettava antikoagulanttia vaihdettaessa. <i>Oraalinen vaihtoehto:</i> Jos potilaan tämänhetkinen annos on 60 mg, anna 30 mg:n edoksabaaniannos kerran vuorokaudessa yhdessä asianmukaisen VKA-annoksen kanssa. Jos potilaan tämänhetkinen annos on 30 mg (yhden tai useamman seuraavan kliinisen tekijän vuoksi: keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 15–50 ml/min), pieni ruumiinpaino tai tiettyjen P-gp:n estäjien samanaikainen käyttö), anna 15 mg:n edoksabaaniannos kerran vuorokaudessa yhdessä asianmukaisen VKA-annoksen kanssa. Potilaan ei pidä ottaa VKA-latausannosta vakaan INR-arvon nopeaksi saavuttamiseksi välille 2 ja 3. On suositeltavaa ottaa huomioon VKA-ylläpitoannos sekä onko potilas aiemmin ottanut VKA:ta, tai käyttää INR-arvoon perustuvaa validia VKA-hoitoalgoritmia paikallisen käytännön mukaisesti. Kun vakaa INR-arvo $\geq 2,0$ on saavutettu, lopeta edoksabaanihoito. Useimpien potilaiden (85 %) tulisi saavuttaa INR-arvo $\geq 2,0$ kahden viikon (14 vuorokauden) edoksabaani-VKA-yhteishoidon aikana. Näiden kahden viikon jälkeen on suositeltavaa lopettaa edoksabaanihoito ja jatkaa VKA:n titraamista INR-arvon 2–3 saavuttamiseksi. On suositeltavaa, että INR-arvo mitataan vähintään 3 kertaa yhteishoidon ensimmäisten 14 vuorokauden aikana ja että mittaukset tehdään juuri ennen päivittäistä edoksabaaniannosta, jotta edoksabaanin vaikutus INR-arvoon on mahdollisimman pieni. Edoksabaanin ja VKA:n samanaikainen anto voi suurentaa edoksabaaniannoksen jälkeistä INR-arvoa enintään 46 %.

Edoksabaanihoidosta vaihtaminen		
Mistä	Mihin	Suositus
		<i>Parenteraalinen vaihtoehto:</i> Lopeta edoksabaanihoito ja aloita parenteraalinen antikoagulanttihoito sekä VKA-hoito seuraavan edoksabaaniannoksen ottamisaikaan. Kun vakaa INR-arvo $\geq 2,0$ on saavutettu, lopeta parenteraalinen antikoagulanttihoito ja jatka VKA-hoitoa.
Edoksabaani	Muut suun kautta otettavat antikoagulantit kuin VKA (ei-VKA)	Lopeta edoksabaanihoito ja aloita ei-VKA-antikoagulanttihoito seuraavan edoksabaaniannoksen ottamisaikaan.
Edoksabaani	Parenteraaliset antikoagulantit	Näitä lääkevalmisteita ei pidä antaa samanaikaisesti. Lopeta edoksabaanihoito ja aloita parenteraalinen antikoagulanttihoito seuraavan edoksabaaniannoksen ottamisaikaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Jokaisen potilaan munuaistoiminta on arvioitava laskemalla CrCl ennen edoksabaanihoidon aloittamista niiden potilaiden poissulkemiseksi, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (CrCl < 15 ml/min), oikean edoksabaaniannoksen antamiseksi niille potilaille, joiden CrCl on 15–50 ml/min (30 mg kerran vuorokaudessa) tai > 50 ml/min (60 mg kerran vuorokaudessa), sekä silloin, kun päätetään edoksabaanin antamisesta potilaille, joiden CrCl on lisääntynyt (ks. kohta 4.4).

Munuaistoiminta on arvioitava myös silloin, kun munuaistoiminnassa epäillään muutosta hoidon aikana (esim. hypovolemian ja dehydraation yhteydessä sekä tiettyjen lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön tapauksessa).

Munuaistoiminnan arvioinnissa (CrCl ml/min) käytetty menetelmä edoksabaanin kliinisen kehittämisen aikana oli Cockcroft-Gault -menetelmä. Menetelmän kaava on seuraava:

- Kreatiniini, $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{ikä [vuotta]}) \times \text{paino [kg]} (\times 0,85, \text{ jos nainen})}{\text{seerumin kreatiniini } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Kreatiniini, mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{ikä [vuotta]}) \times \text{paino [kg]} (\times 0,85, \text{ jos nainen})}{72 \times \text{seerumin kreatiniini [mg/dl]}}$$

Tätä menetelmää suositellaan käytettäväksi arvioitaessa potilaiden CrCl:ää ennen edoksabaanihoitoa ja hoidon aikana.

Suositusannos lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (CrCl > 50 –80 ml/min) on 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa.

Suositusannos keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (CrCl 15–50 ml/min) on 30 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Edoksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (CrCl < 15 ml/min) tai jotka saavat dialyysihoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Edoksabaani on vasta-aiheinen potilaille, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski (ks. kohta 4.3).

Edoksabaania ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Suositusannos lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Edoksabaania on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla (alaniiniaminotransferaasi [ALAT] tai aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] > 2 x viitealueen yläraja) tai joiden kokonaisbilirubiini oli $\geq 1,5$ x viitealueen yläraja. Tämän vuoksi edoksabaania on käytettävä varoen tässä populaatiossa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Ennen edoksabaanihoidon aloittamista on maksan toimintakyky arvioitava.

Ruumiinpaino

Suositusannos ≤ 60 kg painaville potilaille on 30 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Sukupuoli

Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Roteas-valmisteen ja P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjien samanaikainen käyttö

Suositusannos potilaille, jotka ottavat Roteas-valmistetta samanaikaisesti seuraavien P-gp:n estäjien kanssa: siklosporiini, dronedaroni, erytromysiini tai ketokonatsoli, on 30 mg Roteas-valmistetta kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen samanaikaisessa käytössä amiodaronin, kinidiinin tai verapamiilin kanssa (ks. kohta 4.5).

Roteas-valmisteen samanaikaista käyttöä muiden P-gp:n estäjien mukaan lukien HIV-proteaasin estäjien kanssa ei ole tutkittu.

Potilaat, joille tehdään kardioversio

Roteas-hoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa potilaille, joille kardioversio saattaa olla tarpeen. Kun ruokatorven kautta tehtävällä sydämen ultraäänitutkimuksella (transesofageaalisella sydämen kaikukuvauksella, TEE) ohjattava kardioversio tehdään potilaille, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet antikoagulanttihoitoa, Roteas-hoito on aloitettava viimeistään **2 tuntia** ennen kardioversiota riittävän antikoagulanttivaikutuksen varmistamiseksi (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Kardioversio on tehtävä viimeistään 12 tuntia toimenpidepäivänä annettavan Roteas-annoksen jälkeen.

Seuraava koskee kaikkia potilaita, joille tehdään kardioversio: Ennen kardioversiota on varmistuttava siitä, että potilas on ottanut Roteas-valmistetta lääkärin määräyksen mukaisesti. Hoidon aloittamiseen ja kesto aikaan liittyvissä päätöksissä on noudatettava kardioversiopotilaiden antikoagulanttihoitoa koskevia hoitosuosituksia.

Pediatriset potilaat

Edoksabaanin käyttöä ei suositella 0–18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille, joilla on vahvistettu laskimotromboembolia (keuhkoembolia ja/tai syvä laskimotukos), sillä tehoa ei ole varmistettu. Saatavilla olevat laskimotromboemboliapotilaita koskevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

Suun kautta.

Edoksabaani voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2).

Potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja kokonaisina, Roteas-tabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen ja antaa heti suun kautta (ks. kohta 5.2).

Vaihtoehtoisesti Roteas-tabletit voidaan murskata ja suspendoida pieneen määrään vettä ja antaa heti nenä-mahaletkun tai suoraan mahaan asetettavan ruokintaletkun kautta, joka on sen jälkeen huuhdeltava vedellä (ks. kohta 5.2). Murskatut Roteas-tabletit säilyvät vedessä ja omenasoseessa enintään 4 tunnin ajan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kliinisesti merkittävä aktiivinen verenvuoto.

Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski.

Leesio tai sairaus, jos sen katsotaan olevan merkittävä vakavan verenvuodon riski. Näitä voivat olla nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuiset kasvaimet, joiden vuotoriski on suuri, äskettäinen aivo- tai selkäydinvaurio, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto, todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat, valtimo-laskimoepämuodostumat, verisuonipullistumat tai merkittävät selkärangan tai aivojensisäiset verisuonipoikkeavuudet.

Kontrolloimaton vaikea hypertensio.

Samanaikaisesti käytetty muu antikoagulanttihoito, esim. fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit (enoksapariini, daltepariini jne.), hepariinijohdokset (fondaparinuuksi jne.), oraaliset antikoagulantit (varfariini, dabigatraanieteksilaatti, rivaroksabaani, apiksabaani jne.), paitsi kun suun kautta annettavaa antikoagulanttihoitoa vaihdetaan tietyissä tilanteissa (ks. kohta 4.2) tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitää keskuslaskimo- tai -valtimokatetri avoimena (ks. kohta 4.5).

Raskaus ja imetys, ks. kohta 4.6.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Edoksabaani 15 mg ei ole tarkoitettu annettavaksi monoterapiana, sillä hoidon teho saattaa silloin vähentyä. Se on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan vaihdettaessa hoitoa edoksabaani 30 mg -hoidosta (potilaat, joilla on vähintään yksi kliininen suurentuneen altistumisen tekijä, ks. taulukko 1) VKA-hoitoon, jolloin se annetaan yhdessä asianmukaisen VKA-annoksen kanssa (ks. taulukko 2, kohta 4.2).

Verenvuotoriski

Edoksabaani lisää verenvuotoriskiä ja saattaa aiheuttaa vakavaa, mahdollisesti kuolemaan johtavaa verenvuotoa. Muiden antikoagulanttien tavoin edoksabaania on suositeltavaa käyttää varoen potilaille, joilla on suurentunut verenvuotoriski. Jos potilaalla ilmenee vakavaa verenvuotoa, edoksabaanin käyttö on lopetettava (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (esim. nenän, maha-suolikanavan, virtsateiden) ja anemiaa havaittiin useammin pitkäkestoisen edoksabaanihoidon aikana kuin VKA-hoidon aikana. Riittävän kliinisen seurannan lisäksi voidaan siksi tarvittaessa harkita hemoglobiinin tai hematokriitin määrittämistä piilevän verenvuodon havaitsemiseksi.

Useisiin alaryhmiin (ks. alla) kuuluvilla potilailla on tavallista suurempi verenvuotoriski. Näitä potilaita pitää hoidon aloittamisen jälkeen tarkkailla huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja

anemian löydösten ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8). Mikäli hemoglobiini tai verenpaine laskee tuntemattomasta syystä, vuotokohta on selvítettävä.

Edoksabaanin antikoagulanttivaikutusta ei voida luotettavasti arvioida tavanomaisten laboratoriokokeiden avulla.

Edoksabaanille spesifistä antikoagulantin vastaláákettä ei ole saatavilla (ks. kohta 4.9).

Hemodialyysi ei vaikuta merkittävällä tavalla edoksabaanin puhdistumaan (ks. kohta 5.2).

Iákkáát potilaat

Yhteishoitoa edoksabaanilla ja asetyylisalisyylihapolla (ASA) on käytettävä varoen iákkáille potilaille mahdollisesti lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Plasman pitoisuus-aikakáyrán alla oleva pinta-ala (AUC) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä suureni seuraavasti verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaalia: Lievä vajaatoiminta ($\text{CrCl} > 50\text{--}80\text{ ml/min}$): 32 %; keskivaikea vajaatoiminta ($\text{CrCl} 30\text{--}50\text{ ml/min}$): 74 %; vaikea vajaatoiminta ($\text{CrCl} < 30\text{ ml/min}$, mutta potilas ei dialyysihoidossa): 72 % (ks. ohjeet annoksen pienentámiselle kohdassa 4.2).

Roteas-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus tai jotka saavat dialyysihoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaistoiminta ei-láppäperäisessä eteivärinässä

Edoksabaanin teholla havaittiin olevan taipumus vähentyä CrCl :n lisääntyessä verrattuna hyvin hallinnassa olleeseen varfariiniin (ks. kohta 5.1, ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimus sekä lisätiedot tutkimuksista E314 ja ETNA-AF).

Edoksabaania on käytettävä ei-láppäperäistä eteivärinää sairastaville potilaille, joiden CrCl on suuri, ainoastaan potilaan yksilöllisen tromboembolian ja verenvuodon riskin huolellisen arvioinnin jälkeen.

Munuaistoiminnan arviointi: CrCl :ää on tarkkailtava hoidon alussa kaikilla potilailla sekä myöhemmin silloin kun se on kliinisesti tarpeen (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Edoksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Edoksabaania on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla ($\text{ALAT/ASAT} > 2 \times$ viitealueen yläraja) tai kokonaisbilirubiini $\geq 1,5 \times$ viitealueen yläraja). Tämän vuoksi edoksabaania on käytettävä varoen tässä populaatiossa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Ennen edoksabaanihoidon aloittamista on maksan toimintakyky arvioitava. Potilaille, joiden edoksabaanihoito jatkuu yli vuoden, suositellaan ajoittaista maksan toiminnan seurantaa.

Keskeyttäminen leikkauksen tai muiden interventioiden vuoksi

Jos antikoagulanttihoito on keskeytettävä verenvuotoriskin pienentámiseksi leikkauksen tai muun toimenpiteen yhteydessä, edoksabaanihoito pitää keskeyttää mahdollisimman pian, mielellään vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä.

Páätettäessä, onko toimenpidettä lykättävä, kunnes viimeisestä edoksabaaniannoksesta on kulunut vähintään 24 tuntia, lisääntynyttä verenvuotoriskiä on arvioitava suhteessa toimenpiteen

kiireellisyyteen. Edoksabaanihoito aloitetaan uudelleen leikkauksen tai toimenpiteen jälkeen heti, kun riittävä hemostaasi on saavutettu, ja edoksabaanin antikoagulanttivaikutuksen alkamista edeltävä aika, joka on 1–2 tuntia, on otettava huomioon. Jos potilas ei voi ottaa suun kautta annettavia lääkevalmisteita kirurgisen toimenpiteen aikana tai sen jälkeen, harkitse parenteraalisen antikoagulantin antamista ensin ja siirry sen jälkeen kerran vuorokaudessa suun kautta annettavaan edoksabaaniannokseen (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä verenvuotoriskiä. Näihin lääkevalmisteisiin kuuluvat ASA, P2Y₁₂-reseptorin salpaajat, muut antitromboottiset lääkevalmisteet, fibrinolyttinen hoito, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) sekä pitkäaikaisesti käytettävät ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) (ks. kohta 4.5).

Sydämen tekoläpät ja keskivaikea tai vaikea hiippaläpän ahtauma

Edoksabaania ei ole tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen tekoläppä, biologisen tekoläpän saaneilla potilailla ensimmäisten 3 kuukauden aikana implantaatiosta, riippumatta siitä, oliko heillä eteisvärinää vai ei, eikä potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea hiippaläpän ahtauma. Edoksabaania ei siksi suositella näille potilaille.

Hemodynaamisesti epävakaa keuhkoemboliapotilaat tai potilaat, jotka tarvitsevat trombolyyttistä hoitoa tai keuhkoveritulpan poistoleikkauksen

Edoksabaania ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtoehdoksi keuhkoemboliapotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoveritulpan poistoleikkauksen, sillä edoksabaanin turvallisuutta ja tehoa näissä kliinisissä tilanteissa ei ole vahvistettu.

Aktiivista syöpää sairastavat potilaat

Edoksabaanin turvallisuutta ja tehoa aktiivista syöpää sairastavien potilaiden laskimotromboemبولian hoidossa ja/tai ehkäisyssä ei ole varmistettu.

Fosfolipidivasta-ainereaktiota sairastavat potilaat

Suun kautta otettavia suoravaikutteisia antikoagulantteja, mukaan lukien edoksabaania, ei suositella potilaille, joilla on ollut verisuonitukos ja joilla on diagnosoitu fosfolipidivasta-ainereaktiota. Erityisesti potilailla, joilla on positiivinen tulos kaikissa kolmessa testissä (lupusantikoagulantti, kardioliipinivasta-aineet ja beeta-2-glykoproteiini I -vasta-aineet), hoito suun kautta otettavilla suoravaikutteisilla antikoagulanteilla saattaa aiheuttaa uusiutuvia verisuonitukoksia useammin kuin K-vitamiinin antagonistihoito.

Laboratoriokokeiden koagulaatioparametrit

Vaikka edoksabaanihoidon yhteydessä ei tarvita rutiininomaista seurantaa, hyytymisen estoon kohdistuvaa vaikutusta voidaan arvioida kalibroituja kvantitatiivista antifaktori Xa (anti-Fxa) -aktiivisuustestiä käyttämällä, mistä voi olla hyötyä tietyissä tilanteissa, esim. yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä (ks. myös kohta 5.2).

Hyytymistekijä Xa:n (FXa) eston vuoksi edoksabaani suurentaa tavanomaisten hyytymiskokeiden tuloksia, kuten protrombiiniaikaa (PT), INR-arvoa ja aktivoitua osittaista tromboplastiiniaikaa (aPTT). Näissä hyytymistutkimuksissa todetut muutokset oletetulla hoitoannoksella ovat kuitenkin vähäisiä ja voivat vaihdella suuresti, minkä vuoksi niistä ei ole hyötyä edoksabaanin antikoagulanttivaikutuksen seurannassa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Edoksabaani imeytyy pääasiassa ylemmässä maha-suolikanavassa. Näin ollen lääkevalmisteet tai sairauksiltilat, jotka nopeuttavat mahan tyhjentymistä ja suolen liikkeitä, saattavat vähentää edoksabaanin liukenemista ja imeytymistä.

P-gp:n estäjät

Edoksabaani on effluksikuljettajaproteiini P-gp:n substraatti. Farmakokineettisissä tutkimuksissa edoksabaanin pitoisuus plasmassa suureni, kun edoksabaania annettiin samanaikaisesti seuraavien P-gp:n estäjien kanssa: siklosporiini, dronedaroni, erytromysiini, ketokonatsoli, kinidiini ja verapamiili. Jos edoksabaania käytetään samanaikaisesti siklosporiinin, dronedaronin, erytromysiinin tai ketokonatsolin kanssa, annos on pienennettävä 30 mg:aan kerran vuorokaudessa. Jos edoksabaania käytetään samanaikaisesti kinidiinin, verapamiilin tai amiodaronin kanssa, annoksen pienentäminen ei ole tarpeen kliinisten tietojen perusteella (ks. kohta 4.2).

Edoksabaanin samanaikaista käyttöä muiden P-gp:n estäjien mukaan lukien HIV-proteaasin estäjien kanssa ei ole tutkittu.

Edoksabaaniannoksen pitää olla 30 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisessa käytössä seuraavien P-gp:n estäjien kanssa:

- *Siklosporiini*: Kun siklosporiinia annettiin 500 mg:n kerta-annos samanaikaisesti 60 mg:n edoksabaanikerta-annoksen kanssa, edoksabaanin AUC-arvo suureni 73 %:lla ja huippupitoisuus seerumissa ($C_{\max}$) 74 %:lla.
- *Dronedaroni*: Kun dronedaronia annettiin 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan ja edoksabaania 60 mg:n kerta-annos vuorokautena 5, edoksabaanin AUC-arvo suureni 85 %:lla ja $C_{\max}$ -arvo 46 %:lla.
- *Erytromysiini*: Kun erytromysiiniä annettiin 500 mg neljä kertaa vuorokaudessa 8 vuorokauden ajan ja edoksabaania 60 mg:n kerta-annos vuorokautena 7, edoksabaanin AUC-arvo suureni 85 %:lla ja $C_{\max}$ -arvo 68 %:lla.
- *Ketokonatsoli*: Kun ketokonatsolia annettiin 400 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan ja edoksabaania 60 mg:n kerta-annos vuorokautena 4, edoksabaanin AUC-arvo suureni 87 %:lla ja $C_{\max}$ -arvo 89 %:lla.

Edoksabaaniannokseksi suositellaan 60 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisessa käytössä seuraavien P-gp:n estäjien kanssa:

- *Kinidiini*: Kun kinidiiniä annettiin 300 mg kerran vuorokaudessa vuorokausina 1 ja 4 ja kolme kertaa vuorokaudessa vuorokausina 2 ja 3 ja edoksabaania 60 mg:n kerta-annos vuorokautena 3, edoksabaanin AUC-arvo suureni 24 tunnin aikana 77 %:lla ja $C_{\max}$ -arvo 85 %:lla.
- *Verapamiili*: Kun verapamiilia annettiin 240 mg kerran vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan ja edoksabaania 60 mg:n kerta-annos vuorokautena 10, edoksabaanin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot suurentivat noin 53 %:lla.
- *Amiodaroni*: Kun amiodaronia annettiin 400 mg kerran vuorokaudessa ja edoksabaania samanaikaisesti 60 mg kerran vuorokaudessa, AUC-arvo suureni 40 %:lla ja $C_{\max}$ -arvo 66 %:lla. Tätä ei pidetty kliinisesti merkittävänä. ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset olivat samankaltaisia koehenkilöillä, jotka käyttivät ja jotka eivät käyttäneet samanaikaisesti amiodaronia.
- *Klaritromysiini*: Kun klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin 10 vuorokauden ajan ja edoksabaania 60 mg:n kerta-annos vuorokautena 9, edoksabaanin AUC-arvo suureni noin 53 %:lla ja $C_{\max}$ -arvo noin 27 %:lla.

P-gp:n indusioijat

Kun edoksabaania annettiin samanaikaisesti P-gp:n indusioija rifampisiinin kanssa, edoksabaanin keskimääräinen AUC-arvo laski, puoliintumisaika lyheni ja sen farmakodynaamiset vaikutukset saattoivat vähentyä. Edoksabaanin samanaikainen käyttö muiden P-gp:n indusioijien (esim. fenytoiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin tai mäkikuisman) kanssa saattaa pienentää edoksabaanin pitoisuutta

plasmassa. Edoksabaania on käytettävä varoen, kun sitä annetaan samanaikaisesti P-gp:n indusoidijien kanssa.

P-gp:n substraatit

Digoksiini

Kun edoksabaania annettiin 60 mg kerran vuorokaudessa vuorokausina 1–14 ja digoksiinia 0,25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausina 8 ja 9) sekä 0,25 mg kerran vuorokaudessa (vuorokausina 10–14), edoksabaanin $C_{\max}$ -arvo suureni 17 %:lla. AUC-arvossa tai vakaan tilan munuaispuhdistumassa ei havaittu merkittävää muutosta. Edoksabaanin vaikutusta digoksiinin farmakokinetiikkaan tarkasteltaessa digoksiinin $C_{\max}$ -arvo suureni noin 28 %:lla ja AUC-arvo 7 %:lla. Tätä ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, kun edoksabaania annetaan digoksiinin kanssa.

Antikoagulantit, verihiutaleiden estäjät, NSAID-lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI)

Antikoagulantit

Edoksabaanin antaminen samanaikaisesti muiden antikoagulanttien kanssa on vasta-aiheista suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi (ks. kohta 4.3).

ASA

ASA:n (100 mg tai 325 mg) ja edoksabaanin samanaikainen antaminen pidensi vuotoaikaa suhteessa kumpaankin lääkevalmisteeseen yksinään. Suuren ASA-annoksen (325 mg) samanaikainen antaminen suurensi edoksabaanin vakaan tilan $C_{\max}$ -arvoa 35 %:lla ja AUC-arvoa 32 %:lla. Suuren ASA-annoksen (325 mg) pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti edoksabaanin kanssa ei suositella. Yli 100 mg:n asetyylisalisyylihappoannoksia saa antaa samanaikaisesti ainoastaan lääkärin valvonnassa.

Kliinisissä tutkimuksissa sallittiin ASA:n (pieni annos, ≤ 100 mg/vrk), muiden verihiutaleiden estäjien sekä tienopyridiinin samanaikainen käyttö, mikä johti vakavien verenvuotojen esiintyvyyden suurin piirtein kaksinkertaistumiseen verrattuna niihin, jotka eivät käyttäneet näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti. Esiintyvyys tosin kasvoi suurin piirtein yhtä paljon edoksabaani- ja varfariiniryhmissä (ks. kohta 4.4). Pienien annosten (≤ 100 mg) ASA:n samanaikainen antaminen ei vaikuttanut edoksabaanille altistuksen huippu- tai kokonaisarvoon kerta-annoksen jälkeen tai vakaassa tilassa.

Edoksabaania voidaan antaa samanaikaisesti pienten ASA-annosten kanssa (≤ 100 mg/vrk).

Verihiutaleiden estäjät

ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa sallittiin tienopyridiinin (esim. klopidoogreelin) samanaikainen käyttö monoterapiana, mikä lisäsi kliinisesti merkittävän verenvuodon esiintyvyyttä. Tosin edoksabaanilla vuotoriski oli pienempi kuin varfariinilla (ks. kohta 4.4).

Kokemukset edoksabaanin käytöstä kaksois-verihiutaleidenestohoidon tai fibrinolyyttisten lääkevalmisteiden kanssa ovat hyvin rajallisia.

NSAID-lääkkeet

Naprokseenin ja edoksabaanin samanaikainen antaminen pidensi vuotoaikaa suhteessa kumpaankin lääkevalmisteeseen yksinään. Naprokseeni ei vaikuttanut edoksabaanin $C_{\max}$ - ja AUC-arvoihin. Kliinisissä tutkimuksissa NSAID-lääkkeiden samanaikainen antaminen lisäsi kliinisesti merkittävän verenvuodon esiintyvyyttä. NSAID-lääkkeiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti edoksabaanin kanssa ei suositella.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI)

Muiden antikoagulanttien tavoin tämän valmisteiden samanaikainen käyttö selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) kanssa voi

suurentaa potilaiden verenvuotoriskiä niillä raportoidun, verihiutaleisiin kohdistuvan vaikutuksen vuoksi (ks. kohta 4.4).

Edoksabaanin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Edoksabaani suurensi samanaikaisesti annetun digoksiinin $C_{\max}$ -arvoa 28 %:lla, mutta ei vaikuttanut digoksiinin AUC-arvoon. Edoksabaani ei vaikuttanut kinidiinin $C_{\max}$ - ja AUC-arvoihin.

Edoksabaani pienensi samanaikaisesti annetun verapamiilin $C_{\max}$ -arvoa 14 %:lla ja AUC-arvoa 16 %:lla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on vältettävä raskaaksi tuleamista edoksabaanihoidon aikana.

Raskaus

Edoksabaanin turvallisuutta ja tehoa raskaana olevien naisten hoidossa ei ole varmistettu. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Roteas-valmisteen käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista mahdollisen lisääntymistoksisuuden ja verenvuodon olennaisen riskin vuoksi ja koska edoksabaanin on osoitettu läpäisevän istukan (ks. kohta 4.3).

Imetys

Edoksabaanin turvallisuutta ja tehoa imettävien naisten hoidossa ei ole varmistettu. Eläimillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että edoksabaania erittyy äidinmaitoon. Sen vuoksi Roteas-valmisteen käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö hoidosta.

Hedelmällisyys

Erityisiä tutkimuksia edoksabaanin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Uros- ja naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Roteas-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Edoksabaanin turvallisuusprofiili perustuu kahteen faasin 3 tutkimukseen (21 105 ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavaa potilasta ja 8 292 laskimotromboemboliaa [SLT ja KE] sairastavaa potilasta) sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kokemukseen.

Yleisimmin raportoidut edoksabaanihoitoon yhdistetyt haittavaikutukset ovat nenäverenvuoto (7,7 %), verivirtsaisuus (6,9 %) ja anemia (5,3 %).

Verenvuotoa saattaa esiintyä missä tahansa, ja se saattaa olla vakavaa ja jopa kuolemaan johtavaa (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten luettelo

Taulukossa 3 on luettelo haittavaikutuksista kahdessa keskeisessä faasin 3 tutkimuksessa laskimotromboemboliaa ja ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla sekä markkinoille tulon jälkeen havaituista haittavaikutuksista. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän (SOC) ja seuraavien esiintyvyyssuokkien mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3: Luettelo haittavaikutuksista ei-läppäperäistä eteisvärinää ja laskimotromboemboliaa sairastavilla potilailla

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	
Anemia	Yleinen
Trombosytopenia	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	
Yliherkkyys	Melko harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Harvinainen
Allerginen edeema	Harvinainen
Hermosto	
Huimaus	Yleinen
Päänsärky	Yleinen
Kallonsisäinen verenvuoto (ICH)	Melko harvinainen
Lukinkalvonalainen verenvuoto	Harvinainen
Silmät	
Sidekalvon/kovakalvon verenvuoto	Melko harvinainen
Silmänsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen
Sydän	
Sydänpussin verenvuoto	Harvinainen
Verisuonisto	
Muu verenvuoto	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Nenäverenvuoto	Yleinen
Veriyskä	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Vatsakipu	Yleinen
Alemman maha-suolikanavan verenvuoto	Yleinen
Ylemmän maha-suolikanavan verenvuoto	Yleinen
Suun/nielun verenvuoto	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen
Vatsakalvontakainen verenvuoto	Harvinainen
Maksa ja sappi	
Veren bilirubiinin kohoaminen	Yleinen
Gammaglutamyyli transferaasin kohoaminen	Yleinen

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys
Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen	Melko harvinainen
Transaminaasien kohoaminen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	
Ihon pehmytkudoksen verenvuoto	Yleinen
Ihottuma	Yleinen
Kutina	Yleinen
Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Lihaksensisäinen verenvuoto (ei aitio-oireyhtymää)	Harvinainen
Nivelensisäinen verenvuoto	Harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	
Makroskooppinen verivirtsaisuus / virtsaputken verenvuoto	Yleinen
Antikoagulanttiin liittyvä nefropatia	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	
Emätinverenvuoto ¹	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Pistokohdan verenvuoto	Yleinen
Tutkimukset	
Poikkeavat arvot maksan toimintakokeessa	Yleinen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Leikkausalueen verenvuoto	Melko harvinainen
Kovakalvonalainen verenvuoto	Harvinainen
Toimenpiteeseen liittyvä verenvuoto	Harvinainen

¹ Esiintyvyys perustuu kliinisten tutkimusten naispopulaatioon. Emätinverenvuotoa raportoitiin yleisesti alle 50-vuotiailla naisilla. Yli 50-vuotiailla naisilla emätinverenvuoto oli melko harvinaista.

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Verenvuodon aiheuttama anemia

Farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuen edoksabaanin käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt piilevän tai avoimen verenvuodon riski mistä tahansa kudoksesta tai elimestä, mikä saattaa johtaa verenvuodon aiheuttamaan anemiaan. Löydökset, oireet ja vaikeusaste (mukaan lukien kuolema) vaihtelevat verenvuodon paikan ja määrän tai laajuuden ja/tai anemian mukaan (ks. kohta 4.9). Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (esim. nenän, maha-suolikanavan, urogenitaalialueen) ja anemiaa havaittiin pitkäkestoisen edoksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Sen vuoksi asianmukaisen kliinisen seurannan lisäksi hemoglobiinin/hematokriitin määrittämisestä voi olla hyötyä piilevän verenvuodon havaitsemisessa, mikäli em. määrityksiä pidetään tarkoituksenmukaisina. Verenvuotoriski voi olla tavallista suurempi tietyissä potilasryhmissä, kuten potilailla, joilla on vaikea kontrolloimaton hypertensio ja/tai jotka saavat samanaikaista hemostaasiin vaikuttavaa hoitoa (ks. kohta 4.4). Kuukautisvuoto saattaa olla tavallista runsaampaa ja/tai kestää pidempään. Verenvuotokomplikaatioiden oireita voivat olla heikkous, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus, dyspnea ja selittämätön sokki. Tunnettuja vaikean verenvuodon aiheuttamia komplikaatioita, kuten lihasaitio-oireyhtymää ja hypoperfuusiosta johtuvaa munuaistoimintahäiriötä tai antikoagulanttiin liittyvää nefropatiaa, on raportoitu edoksabaanilla. Sen vuoksi verenvuodon mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa hyytymisenestohoitoa saaneen potilaan vointia.

Pediatriset potilaat

Edoksabaanin turvallisuutta arvioitiin kahdessa faasin 3 tutkimuksessa (Hokusai VTE PEDIATRICS ja ENNOBLE-ATE) 0–18 vuoden ikäisillä pediatrisilla potilailla, joilla oli laskimotromboembolia (286 potilasta, joista 145 sai hoitoa edoksabaanilla) tai tromboottisille tapahtumille altistavia sydänsairauksia (167 potilasta, joista 109 sai hoitoa edoksabaanilla). Turvallisuusprofiili lapsilla oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin aikuisilla potilailla (ks. taulukko 3). Yhteensä 16,6 %:lla pediatrisista potilaista, jotka saivat edoksabaanihoitoa laskimotromboemboliaan, esiintyi haittavaikutuksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Edoksabaanin yliannostus saattaa johtaa verenvuotoon. Kokemukset yliannostustapauksista ovat hyvin rajallisia.

Edoksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen kumoamiseen ei ole käytettävissä erityistä vastaläkettä.

Imeytymisen vähentämiseksi edoksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan harkita varhaista lääkehiilen antamista. Tämä suositus perustuu lääkeyliannostusten yleiseen hoitokäytäntöön sekä samankaltaisia yhdisteitä koskeviin saatavilla oleviin tietoihin. Lääkehiilen käyttöä edoksabaanin imeytymisen vähentämiseen ei ole erikseen tutkittu edoksabaanin kliinisessä ohjelmassa.

Verenvuodon hoito

Jos edoksabaania saavalla potilaalla ilmenee verenvuotokomplikaatio, seuraavaa edoksabaanin antoa pitää lykätä tai hoito on tarvittaessa keskeytettävä. Edoksabaanin puoliintumisaika on noin 10–14 tuntia (ks. kohta 5.2). Verenvuodon hoito valitaan potilaskohtaisesti verenvuodon vaikeusasteen ja vuotokohdan mukaan. Asianmukaista oireenmukaista hoitoa voidaan antaa tarvittaessa. Tällaista hoitoa voi olla esimerkiksi mekaaninen kompressio (esim. vaikeassa nenäverenvuodossa), kirurginen hemostaasi ja verenvuodon tyrehdytystoimenpiteet, nestehoito ja hemodynaaminen tuki, verivalmisteet (punasolutiiviste tai jääplasma, riippuen anemiasta tai hyytymishäiriöstä) tai trombosyyttien anto.

Hengenvaarallisessa verenvuodossa, jota ei saada hallintaan toimenpiteillä kuten transfuusiolla tai hemostaasilla, neljää hyytymistekijää sisältävän protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC) antamisen 50 IU/kg:n annoksena on osoitettu kumoavan edoksabaanin vaikutukset 30 minuutin kuluessa infuusion päättymisestä.

Myös rekombinantti tekijä VIIa:n (r-FVIIa) antamista voidaan harkita. Kliininen kokemus tämän tuotteen käytöstä edoksabaania saavilla henkilöillä on kuitenkin rajallista.

Vakavien verenvuotojen yhteydessä on harkittava verenhyyttymisasiantuntijan konsultointia mahdollisuuksien mukaan.

Protamiinisulfaatin ja K-vitamiinin ei oleteta vaikuttavan edoksabaanin veren hyytymistä estävään vaikutukseen.

Antifibrinolyttisistä aineista (traneksaamihappo, aminokapronihappo) ei

ole kokemusta edoksabaania saavilla henkilöillä. Systeemisten hemostaattien (desmopressiini, aprotiiniini) hyödyistä ei ole tieteellisiä todisteita, eikä käytöstä ole kokemuksia edoksabaania saavilla henkilöillä. Suuren plasman proteiineihin sitoutumisen vuoksi edoksabaanin ei odoteta olevan dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, suorat hyytymistekijä Xa:n estäjät; ATC-koodi: B01AF03

Vaikutusmekanismi

Edoksabaani on erittäin selektiivinen, suora, reversiibeli FXa:n – hyytymiskaskadin viimeisellä yhteisellä aktivaatoreitilla sijaitsevan seriiniproteaasin – estäjä. Edoksabaani inhiboi vapaata FXa:ta sekä protrombinaasin toimintaa. FXa:n inhibio hyytymiskaskadissa vähentää trombiininmuodostusta, pidentää hyytymisaikaa ja vähentää veritulpan muodostumisen riskiä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Edoksabaanin farmakodynaamiset vaikutukset alkavat nopeasti, noin 1–2 tunnin sisällä, mikä vastaa edoksabaanille altistuksen huippua (C_{max}). Anti-FXa-aktiivisuustestillä mitatut farmakodynaamiset vaikutukset ovat ennustettavia, ja ne korreloivat edoksabaanin annoksen ja pitoisuuden kanssa. FXa:n eston vuoksi edoksabaani suurentaa hyytymiskokeiden tuloksia, kuten PT:tä ja aPTT:tä. Näissä tuloksissa havaittavat muutokset terapeuttisella annoksella ovat kuitenkin vähäisiä ja herkkiä suurelle vaihtelulle, minkä vuoksi niistä ei ole hyötyä edoksabaanin antikoagulanttivaikutuksen seurannassa.

Vaikutukset koagulaatiomarkkereihin vaihdettaessa rivaroksabaanista, dabigatraanista tai apiksabaanista edoksabaaniin

Kliinisissä farmakologiatutkimuksissa terveet koehenkilöt saivat 20 mg rivaroksabaania kerran vuorokaudessa, 150 mg dabigatraania kaksi kertaa vuorokaudessa tai 5 mg apiksabaania kaksi kertaa vuorokaudessa, minkä jälkeen heille annettiin 4. vuorokautena 60 mg:n kerta-annos edoksabaania. Vaikutus protrombiiniaikaan ja muihin koagulaation biomarkkereihin (esim. anti-FXa, aPTT) mitattiin. Edoksabaaniin vaihdon jälkeen vuorokautena 4 rivaroksabaania ja apiksabaania saaneiden koehenkilöiden protrombiiniajat vastasivat vuorokauden 3 arvoja. Dabigatraania saaneiden koehenkilöiden aPTT-aktiivisuus oli suurempaa edoksabaanin annon jälkeen verrattuna pelkkään edoksabaanihoitoon. Tämän katsotaan olevan dabigatraanihoidon jälkivaikutus; se ei kuitenkaan johtanut vuotoajan pidentymiseen.

Näiden tietojen perusteella ensimmäinen edoksabaaniannos edellä mainituista antikoagulanteista edoksabaaniin vaihdettaessa voidaan ottaa edellisen antikoagulantin seuraavan annoksen ottamisaikaan (ks. kohta 4.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy

Edoksabaanin eteisvärinää koskevan kliinisen ohjelman tarkoitus oli osoittaa teho ja turvallisuus kahdessa edoksabaaniannosryhmässä varfariiniin verrattuna aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla, joilla oli kohtalainen tai suuri aivohalvauksen ja systeemisten embolisten tapahtumien (SEE) riski.

Keskeisessä ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa (tapahtumapohjainen, faasin 3, monikeskuksinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kahden dummy-muuttujan rinnakkaisryhmätutkimus) 21 105 koehenkilöä, joiden keskimääräiset kongesttiivista sydämen vajaatoimintaa, hypertensiota, ≥ 75 vuoden ikää, diabetes mellitusta ja aivohalvausta koskevat pisteet (CHADS₂-pisteet) olivat 2,8, satunnaistettiin saamaan 30 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa, 60 mg edoksabaania kerran

vuorokaudessa tai varfariinia. Kummassakin edoksabaania saavassa hoitoryhmässä koehenkilön annos puolitettiin, jos hänellä oli yksi tai useampi seuraavista kliinisistä tekijöistä: keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–50 ml/min), pieni ruumiinpaino (≤ 60 kg) tai tiettyjen P-gp:n estäjien (verapamiili, kinidiini, dronedaroni) samanaikainen käyttö.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli yhdistetty aivohalvaus ja systeeminen embolinen tapahtuma. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat: Yhdistetty aivohalvaus, systeeminen embolinen tapahtuma ja kardiovaskulaarinen kuolema; suuri kardiovaskulaarinen haittatapahtuma (MACE), joka käsitti ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivohalvauksen, ei-fataalin systeemisen embolisen tapahtuman ja kardiovaskulaarisesta syystä tai verenvuodosta johtuvan kuoleman; sekä yhdistetty aivohalvaus, systeeminen embolinen tapahtuma ja mistä tahansa syystä johtuva kuolema.

Tutkimuslääkevalmisteelle altistuksen mediaani sekä edoksabaanin 60 mg:n että 30 mg:n hoitoryhmissä oli 2,5 vuotta. Tutkimuksen seurannan mediaani sekä edoksabaanin 60 mg:n että 30 mg:n hoitoryhmissä oli 2,8 vuotta. Altistuksen potilasvuosien mediaani oli 60 mg:n hoitoryhmässä 15 471 ja 30 mg:n hoitoryhmässä 15 840, ja seurannan potilasvuosien mediaani oli 60 mg:n hoitoryhmässä 19 191 ja 30 mg:n hoitoryhmässä 19 216.

Varfariiniryhmässä TTR:n (time in therapeutic range, eli aika INR-alueella 2,0–3,0) mediaani oli 68,4 %.

Ensisijaisen tehon analyysin avulla aiottiin osoittaa edoksabaanin vertailukelpoisuus (non-inferiority) verrattuna varfariiniin ensimmäisessä aivohalvauksessa tai systeemisessä embolisessa tapahtumassa, joka esiintyi hoidon aikana tai 3 vuorokauden kuluessa viimeisestä otetusta annoksesta, modifioidussa hoitoaikeen mukaisessa (mITT-) populaatiossa. Edoksabaani 60 mg osoitti vertailukelpoisuuden (non-inferiority) varfariiniin verrattuna ensisijaisessa tehon päätetapahtumassa, joka oli aivohalvaus tai systeeminen embolinen tapahtuma (riskisuhteen 97,5 %:n luottamusvälin yläraja oli alle määritelmän mukaisen vertailukelpoisuusmarginaalin 1,38) (taulukko 4).

Taulukko 4: Aivohalvaukset ja SEE:t ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa (mITT, on-treatment-jakso)

Ensisijainen päätetapahtuma	Edoksabaani 60 mg (ml. 30 mg:aan pienennetyt annokset) (N = 7 012)	Varfariini (N = 7 012)
Ensimmäinen aivohalvaus/SEE^a		
n	182	232
Tapahtumatiheys (%/vuosi) ^b	1,18	1,50
HR (97,5 % CI)	0,79 (0,63, 0,99)	
p-arvo (vertailukelpoisuus, non-inferiority) ^c	< 0,0001	
Ensimmäinen iskeeminen aivohalvaus		
n	135	144
Tapahtumatiheys (%/vuosi) ^b	0,87	0,93
HR (95 % CI)	0,94 (0,75, 1,19)	
Ensimmäinen verenvuodosta johtuva aivohalvaus		
n	40	76
Tapahtumatiheys (%/vuosi) ^b	0,26	0,49
HR (95 % CI)	0,53 (0,36, 0,78)	
Ensimmäinen SEE		
n (%/vuosi) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95 % CI)	0,62 (0,26, 1,50)	

Lyhenteet: HR = riskisuhde vs. varfariini, CI = luottamusväli, n = tapahtumien lukumäärä, mITT = modifioitu hoitoaikeen mukainen, N = koehenkilöiden määrä mITT-populaatiossa, SEE = systeeminen embolinen tapahtuma.

^a Koehenkilö voi olla edustettuna useammalla kuin yhdellä rivillä.

^b Tapahtumatiheys (%/vuosi) lasketaan tapahtumien lukumääränä altistuksen potilasvuotta kohden.

^c Kaksisuuntainen p-arvo perustuu vertailukelpoisuusmarginaaliin 1,38.

Tutkimuksen kokonaisjakson aikana hoitoaikeen mukaisessa (ITT-) populaatiossa (analyysi tehtiin paremmuuden osoittamiseksi) esiintyi määritelmän mukainen aivohalvaus tai systeeminen embolinen tapahtuma 296 koehenkilöllä edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmässä (1,57 %/vuosi) ja 337 koehenkilöllä varfariiniryhmässä (1,80 %/vuosi). Varfariinia saaneisiin koehenkilöihin verrattuna riskisuhde edoksabaani 60 mg:n ryhmässä oli 0,87 (99 %:n luottamusväli: 0,71, 1,07, p = 0,08 paremmuudelle).

Alaryhmien analyysissä tapahtumatiheys 60 mg:n hoitoryhmän koehenkilöillä, joiden annos pienennettiin 30 mg:aan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa ($\leq$ 60 kg:n ruumiinpainon, keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan tai samanaikaisen P-gp:n estäjien käytön vuoksi), oli 2,29 %/vuosi ensisijaiselle päätetapahtumalle. Varfariiniryhmän vastaavien koehenkilöiden tapahtumatiheys oli 2,66 %/vuosi [riskisuhde: 0,86 (95 %:n luottamusväli: 0,66, 1,13)].

Tehoa koskevat tulokset etukäteen määritetyillä suurilla alaryhmillä (annoksen pienennys tarvittaessa) olivat yleisesti ottaen yhdenmukaisia tutkimuksen yleisen koehenkilöpopulaation ensisijaisen tehoa koskevien tulosten kanssa. Nämä alaryhmät oli luokiteltu iän, ruumiinpainon, sukupuolen, munuaistoiminnan statuksen, aiemman aivohalvauksen tai TIA:n, diabeteksen ja P-gp:n estäjien käytön mukaan.

Riskisuhde (edoksabaani 60 mg vs. varfariini) ensisijaiselle päätetapahtumalle keskuksissa, joissa keskimääräinen aika INR-hoitoalueella (INR TTR) oli lyhyempi varfariinilla, oli 0,73–0,80 kolmelle

alimmalle neljännekselle (INR TTR $\leq 57,7\%$ – $\leq 73,9\%$). Keskuksissa, joissa varfariinihoito oli parhaiten kontrolloitua, riskisuhde oli 1,07 (4. neljännes, jossa INR-arvoista oli hoitoalueella $> 73,9\%$).

Edoksabaanin vs. varfariinin vaikutuksen välillä oli tilastollisesti merkitsevä yhteisvaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan (aivohalvaus / systeeminen embolinen tapahtuma) ja munuaistoimintaan (p-arvo 0,0042; mITT, tutkimuksen kokonaisjakso).

Taulukossa 5 on esitetty iskeemiset aivohalvaukset / systeemiset emboliset tapahtumat CrCl-luokan mukaan ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa. CrCl:n suurentuessa tapahtumat vähenevät kummassakin hoitoryhmässä.

Taulukko 5: Iskeemisten aivohalvausten / systeemisten embolisten tapahtumien lukumäärä CrCl-luokan mukaan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa, modifioitu hoitoaikaan mukainen (mITT) populaatio, tutkimuksen kokonaisjakso

CrCl-alaryhmä (ml/min)	Edoksabaani 60 mg (N = 7 012)			Varfariini (N = 7 012)			HR (95 % CI)
	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	
$\geq 30 - \leq 50$	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
$> 50 - \leq 70$	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
$> 70 - \leq 90$	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
$> 90 - \leq 110$	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
$> 110 - \leq 130$	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	-- *

Lyhenteet: CrCl = kreatiniinipuhdistuma; N = potilaiden lukumäärä modifioidussa hoitoaikaan mukaisessa (mITT-) populaatiossa, tutkimuksen kokonaisjakso; n = potilaiden lukumäärä alaryhmässä; HR = riskisuhde vs. varfariini; CI = luottamusväli.

*Riskisuhdetta ei laskettu, jos tapahtumien lukumäärä < 5 yhdessä hoitoryhmässä.

Munuaistoiminnan mukaisissa alaryhmissä tehon toissijaisten päätetapahtumien tulokset olivat yhdenmukaisia ensisijaisen päätetapahtuman tulosten kanssa.

Hoitoaikaan mukaisella (ITT) tutkimuksen kokonaisjaksolla suoritettiin paremmuustesti. Aivohalvaus ja systeeminen embolinen tapahtuma esiintyivät harvemmillä koehenkilöillä edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmässä kuin varfariiniryhmässä (1,57 %/vuosi vs. 1,80 %/vuosi), riskisuhde: 0,87 (99 %:n luottamusväli: 0,71, 1,07, $p = 0,0807$ paremmuudelle).

Etukäteen määritetyt yhdistetyt päätetapahtumat edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmän ja varfariinin vertailulle olivat aivohalvaus, systeeminen embolinen tapahtuma ja kardiovaskulaarinen kuolema [riskisuhde (99 %:n luottamusväli) 0,87 (0,76, 0,99)], suuri kardiovaskulaarinen haittatapahtuma [riskisuhde 0,89 (0,78, 1,00)] sekä aivohalvaus, systeeminen embolinen tapahtuma ja yleinen kuolleisuusriski [riskisuhde 0,90 (0,80, 1,01)].

Yleinen kuolleisuusriski (määritelmän mukaiset kuolemat) ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa oli 769 (3,99 %/vuosi) 60 mg edoksabaania ottaneilla koehenkilöillä (ml. 30 mg:aan pienennetyt annokset) ja 836 (4,35 %/vuosi) varfariinilla [riskisuhde (95 %:n luottamusväli) 0,91 (0,83, 1,01)]. Yleinen kuolleisuusriski (määritelmän mukaiset kuolemat) munuaistoiminnan alaryhmiä kohden (edoksabaani vs. varfariini): CrCl $30 - \leq 50$ ml/min [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,81 (0,68, 0,97)]; CrCl $> 50 - < 80$ ml/min [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,87 (0,75, 1,02)]; CrCl ≥ 80 ml/min [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 1,15 (0,95, 1,40)].

Edoksabaani 60 mg (ml. 30 mg:aan pienennetyt annokset) vähensi kardiovaskulaarista kuolleisuutta enemmän kuin varfariini [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,86 (0,77, 0,97)].

Määritelmän mukaiset tiedot tehosta kardiovaskulaarisessa kuolleisuudessa munuaistoiminnan alaryhmiä kohden (edoksabaani vs. varfariini): CrCl 30 – ≤ 50 ml/min [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,80 (0,65, 0,99)]; CrCl > 50 – < 80 ml/min [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,75 (0,62, 0,90)]; CrCl ≥ 80 ml/min [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 1,16 (0,92, 1,46)].

Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma oli vakava verenvuoto.

Vakavan verenvuodon riski väheni merkitsevästi enemmän edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmässä kuin varfariiniryhmässä (2,75 %/vuosi vs. 3,43 %/vuosi) [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,80 (0,71, 0,91), p = 0,0009]. Sama koski myös kallonsisäistä verenvuotoa (ICH) (0,39 %/vuosi vs. 0,85 %/vuosi) [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,47 (0,34, 0,63), p < 0,0001] ja muita verenvuodon tyyppisiä (taulukko 6).

Myös kuolemaan johtavat verenvuodot vähenivät edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmässä merkitsevästi enemmän kuin varfariiniryhmässä (0,21 % vs. 0,38 %) [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,55 (0,36, 0,84), p = 0,0059 paremmuudelle], pääasiassa fataalien ICH-verenvuotojen vähentymisen vuoksi [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,58 (0,35, 0,95), p = 0,0312].

Taulukko 6: Verenvuototapahtumat ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa; on-treatment-jaksoa koskeva turvallisuusanalyysi

	Edoksabaani 60 mg (ml. 30 mg:aan pienennetyt annokset) (N = 7 012)	Varfariini (N = 7 012)
Vakava verenvuoto		
n	418	524
Tapahtumatiheys (%/vuosi) ^a	2,75	3,43
HR (95 % CI)	0,80 (0,71, 0,91)	
p-arvo	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Tapahtumatiheys (%/vuosi) ^a	0,39	0,85
HR (95 % CI)	0,47 (0,34, 0,63)	
Fataali verenvuoto		
n	32	59
Tapahtumatiheys (%/vuosi) ^a	0,21	0,38
HR (95 % CI)	0,55 (0,36, 0,84)	
CRNM-verenvuoto		
n	1 214	1 396
Tapahtumatiheys (%/vuosi) ^a	8,67	10,15
HR (95 % CI)	0,86 (0,80, 0,93)	
Mikä tahansa vahvistettu verenvuoto^c		
n	1 865	2 114
Tapahtumatiheys (%/vuosi) ^a	14,15	16,40
HR (95 % CI)	0,87 (0,82, 0,92)	

Lyhenteet: ICH = kallonsisäinen verenvuoto; HR = riskisuhde vs. varfariini; CI = luottamusväli; CRNM = kliinisesti merkittävä ei-vakava; n = niiden koehenkilöiden määrä, joilla esiintyi tapahtumia; N = koehenkilöiden määrä turvallisuuspopulaatiossa.

^a Tapahtumatiheys (%/vuosi) lasketaan tapahtumien lukumääränä altistuksen potilasvuotta kohden.

^b ICH käsittää primaarisen verenvuodosta johtuvan aivohalvauksen, lukinkalvonalaisen verenvuodon, kovakalvon ulkopuolisen/-alaisen verenvuodon sekä vakavaksi verenvuodoksi muuttuvan iskeemisen aivohalvauksen. ICH-lukuihin sisällytettiin kaikki ICH:t, jotka raportoitiin määritelmän mukaisten aivoverisuoni- ja ei-kallonsisäisten verenvuotojen sähköisellä ilmoituslomakkeella (eCRF) ja jotka määritelmien laatijat hyväksyivät.

^c ”Mihin tahansa vahvistettuihin verenvuotoihin” laskettiin ne, jotka olivat etukäteen tehdyn määritelmän mukaisesti kliinisesti selkeitä.

Huom: Koehenkilö voi olla edustettuna useammassa kuin yhdessä alakategoriassa, jos hänellä esiintyi niihin kuuluvia tapahtumia. Kunkin kategorian ensimmäinen tapahtuma on sisällytetty analyysiin.

Taulukoissa 7, 8 ja 9 on esitetty ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavien potilaiden vakavat, kuolemaan johtaneet ja kallonsisäiset verenvuodot CrCl-luokan mukaan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa. CrCl:n suurentuessa tapahtumat vähenevät kummassakin hoitoryhmässä.

Taulukko 7: Vakavien verenvuototapahtumien lukumäärä CrCl-luokan mukaan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa, on-treatment-jaksoa koskeva turvallisuusanalyysi^a

CrCl-alaryhmä (ml/min)	Edoksabaani 60 mg (N = 7 012)			Varfariini (N = 7 012)			Riskisuhde (95 % CI)
	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	
≥ 30 – ≤ 50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
> 50 – ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
> 70 – ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72, 1,21)
> 90 – ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34, 0,84)
> 110 – ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44, 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29, 1,15)

Taulukko 8: Kuolemaan johtaneiden verenvuototapahtumien lukumäärä CrCl-luokan mukaan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa, on-treatment-jaksoa koskeva turvallisuusanalyysi^a

CrCl-alaryhmä (ml/min)	Edoksabaani 60 mg (N = 7 012)			Varfariini (N = 7 012)			Riskisuhde (95 % CI)
	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	
≥ 30 – ≤ 50	1 302	9	0,36	1 305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
> 50 – ≤ 70	2 093	8	0,18	2 106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
> 70 – ≤ 90	1 661	10	0,26	1 703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
> 90 – ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 – ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Taulukko 9: Kallonsisäisten verenvuototapahtumien lukumäärä CrCl-luokan mukaan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa, on-treatment-jaksoa koskeva turvallisuusanalyysi^a

CrCl-alaryhmä (ml/min)	Edoksabaani 60 mg (N = 7 012)			Varfariini (N = 7 012)			HR (95 % CI)
	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	
≥ 30 – ≤ 50	1 302	16	0,64	1 305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
> 50 – ≤ 70	2 093	19	0,42	2 106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
> 70 – ≤ 90	1 661	17	0,44	1 703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
> 90 – ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
> 110 – ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Lyhenteet: N = potilaiden lukumäärä modifioitussa hoitoaikeen mukaisessa (mITT-) populaatiossa, tutkimuksen kokonaisjakso; n = potilaiden lukumäärä alaryhmässä; HR = riskisuhde vs. varfariini; CI = luottamusväli.

*Riskisuhdetta ei laskettu, jos tapahtumien lukumäärä < 5 yhdessä hoitoryhmässä.

^a On-treatment-jakso: Aika tutkimuslääkkeen ensimmäisestä annoksesta viimeiseen annokseen lisättyinä 3 vuorokaudella.

Alaryhmien analyyseissa 60 mg:n hoitoryhmän koehenkilöille, joiden annos pienennettiin 30 mg:aan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa ≤ 60 kg:n ruumiinpainon, keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan tai samanaikaisen P-gp:n estäjien käytön vuoksi, 104:llä (3,05 %/vuosi) pienennettyä edoksabaaniannosta saaneista koehenkilöistä ja 166:lla (4,85 %/vuosi) pienennettyä varfariiniannosta saaneista koehenkilöistä esiintyi vakava verenvuototapahtuma [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,63 (0,50, 0,81)].

ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksen kliininen nettotulos (ensimmäinen aivohalvaus, systeeminen embolinen tapahtuma, vakava verenvuoto tai syystä riippumaton kuolema; modifioitu hoitoaikeen mukainen (mITT-) populaatio, tutkimuksen kokonaisjakso) parani edoksabaanilla merkitsevästi paremmin [riskisuhde (95 %n luottamusväli): 0,89 (0,83, 0,96), $p = 0,0024$], kun edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmää verrattiin varfariinia saaneisiin.

SLT:n ja KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n (laskimotromboembolian) ehkäisy

Edoksabaanin laskimotromboemboliaa koskevan kliinisen ohjelman tarkoitus oli osoittaa edoksabaanin teho ja turvallisuus SLT:n ja KE:n hoidossa sekä uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisyssä.

Keskeisessä Hokusai-VTE-tutkimuksessa 8 292 koehenkilöä satunnaistettiin saamaan ensin hepariinihoitoa (enoksapariinia tai fraktioimatonta hepariinia) ja sen jälkeen 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa tai vertailulääkettä. Vertailuhaarassa koehenkilöt saivat ensin hepariinihoitoa yhtä aikaa varfariinin kanssa, joka titrattiin INR-tavoitealueelle 2,0–3,0, ja sen jälkeen pelkkää varfariinia. Hoidon kesto vaihteli 3 kuukaudesta 12 kuukauteen, ja sen määrittivät tutkijat potilaan kliinisten ominaisuuksien perusteella.

Edoksabaanihoitoa saaneista potilaista suurin osa oli valkoihoisia (69,6 %) tai aasialaisia (21,0 %). Tummaihoisia oli 3,8 % ja muuksi roduksi luokiteltuja 5,3 %.

Vähintään 3 kuukautta hoitoa sai 3 718 (91,6 %) edoksabaania saaneista ja 3 727 (91,4 %) varfariinia saaneista koehenkilöistä, vähintään 6 kuukautta hoitoa 3 495 (86,1 %) edoksabaania saaneista ja 3 491 (85,6 %) varfariinia saaneista koehenkilöistä ja 12 kuukautta hoitoa 1 643 (40,5 %) edoksabaania saaneista ja 1 659 (40,4 %) varfariinia saaneista koehenkilöistä.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli oireellisen laskimotromboembolian uusiutuminen koehenkilöillä 12 kuukauden tutkimusjakson aikana, mikä määriteltiin yhdistettynä uusiutuneena oireellisena SLT:nä, ei-fataalina oireellisena KE:na ja fataalina KE:na. Toissijainen tehon päätetapahtuma oli yhdistetty uusiutunut SLT ja syystä riippumaton kuolema.

Edoksabaaniannosta 30 mg kerran vuorokaudessa käytettiin koehenkilöillä, joilla oli yksi tai useampi seuraavista kliinisistä tekijöistä: keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–50 ml/min), pieni ruumiinpaino (≤ 60 kg), tiettyjen P-gp:n estäjien samanaikainen käyttö.

Hokusai-VTE-tutkimuksessa (taulukko 10) osoitettiin edoksabaanin vertailukelpoisuus varfariiniin nähden ensisijaiselle tehon päätetapahtumalle eli uusiutuneelle laskimotromboembolialle, joka edoksabaaniryhmässä esiintyi 130:llä 4 118:stä koehenkilöstä (3,2 %) ja varfariiniryhmässä 146:lla 4 122:stä koehenkilöstä (3,5 %) [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,89 (0,70, 1,13), $p < 0,0001$ vertailukelpoisuudelle]. Varfariiniryhmässä TTR:n (INR 2,0–3,0) mediaani oli 65,6 %. Koehenkilöistä, joilla esiintyi KE (SLT:n kanssa tai ilman), 47:llä (2,8 %) edoksabaaniryhmässä ja 65:lla (3,9 %) varfariiniryhmässä esiintyi uusiutunut laskimotromboembolia [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,73 (0,50, 1,06)].

Taulukko 10: Tehoa koskevat tulokset Hokusai-VTE-tutkimuksessa; mITT-populaatio, tutkimuksen kokonaisjakso

Ensisijainen päätetapahtuma ^a	Edoksabaani 60 mg (ml. 30 mg:aan pienennetyt annokset) (N = 4 118)	Varfariini (N = 4 122)	Edoksabaani vs. varfariini HR (95 % CI) ^b p-arvo ^c
Kaikki koehenkilöt, joilla oireellinen uusiutunut laskimotromboembolia, ^c n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) p-arvo < 0,0001 (vertailukelpoisuus, non-inferiority)
KE SLT:n kanssa tai ilman	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fataali KE tai kuolema, jossa KE:ta ei voida sulkea pois	24 (0,6)	24 (0,6)	
Ei-fataali KE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Vain SLT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Lyhenteet: CI = luottamusväli; SLT = syvä laskimotukos; mITT = modifioitu hoitoaikkeen mukainen; HR = riskisuhde vs. varfariini; n = niiden koehenkilöiden määrä, joilla tapahtumia; N = koehenkilöiden määrä mITT-populaatiossa; KE = keuhkoembolia; VTE = laskimotromboemboliset tapahtumat.

- ^a Ensisijainen tehon päätetapahtuma on määritelmän mukainen oireellinen, uusiutunut laskimotromboembolia (SLT:n, ei-fataalin KE:n ja fataalin KE:n muodostama yhdistetty päätetapahtuma).
- ^b Riskisuhde ja kaksipuolinen luottamusväli perustuvat Coxin suhteellisten hasardien regressiomalliin, mukaan lukien hoito ja seuraavat satunnaisuuden stratifikaatiotekijät kovariaatteina: Nykyinen diagnoosi (KE yhdessä SLT:n kanssa tai ilman, SLT ainoastaan), lähtötilan riskitekijät (ohimenevät tekijät, kaikki muut) ja 30 mg:n edoksabaaniannoksen / edoksabaanin lumelääkeannoksen tarve satunnaistamisvaiheessa (kyllä/ei).
- ^c P-arvo perustuu etukäteen määritettyyn vertailukelpoisuusmarginaaliin 1,5.

Koehenkilöistä, joiden annos pienennettiin 30 mg:aan (pääasiassa pienen ruumiinpainon tai munuaisten vajaatoiminnan vuoksi), 15:llä (2,1 %) edoksabaaniryhmässä ja 22:lla (3,1 %) varfariiniryhmässä esiintyi uusiutunut laskimotromboembolia [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,69 (0,36, 1,34)].

Toissijainen yhdistetty päätetapahtuma eli yhdistetty uusiutunut laskimotromboembolia ja syystä riippumaton kuolema esiintyi 138:lla koehenkilöllä (3,4 %) edoksabaaniryhmässä ja 158:lla koehenkilöllä (3,9 %) varfariiniryhmässä [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,87 (0,70, 1,10)].

Yleinen kuolleisuusriski (määritelmän mukaiset kuolemat) Hokusai-VTE-tutkimuksessa oli 136 (3,3 %) 60 mg edoksabaania ottaneilla koehenkilöillä (ml. 30 mg:aan pienennetyt annokset) ja 130 (3,2 %) varfariinia ottaneilla.

Etukäteen määritetyssä KE:ta sairastavien koehenkilöiden alaryhmäanalyysissä 447:llä (30,6 %) edoksabaanilla hoidetuista ja 483:lla (32,2 %) varfariinilla hoidetuista koehenkilöistä todettiin KE ja B-tyypin N-terminaalisen natriureettisen propeptidin (NT-proBNP) pitoisuus $\geq$ 500 pg/ml. Ensisijainen tehon päätetapahtuma esiintyi 14:llä (3,1 %) edoksabaaniryhmän ja 30:llä (6,2 %) varfariiniryhmän koehenkilöistä [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,50 (0,26, 0,94)].

Tehoa koskevat tulokset etukäteen määritetyillä suurilla alaryhmillä (annoksen pienennys tarvittaessa) olivat yhdenmukaisia tutkimuksen yleisen koehenkilöpopulaation ensisijaisten tehoa koskevien tulosten kanssa. Nämä alaryhmät oli luokiteltu iän, ruumiinpainon, sukupuolen ja munuaistoiminnan statuksen mukaan.

Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma oli kliinisesti merkittävä verenvuoto (vakava tai kliinisesti merkittävä ei-vakava).

Taulukko 11 sisältää yhteenvedon määritelmän mukaisista verenvuototapahtumista on-treatment-jaksoa koskevassa turvallisuusanalyysissä.

Riskin vähenemä ensisijaiselle turvallisuuden päätetapahtumalle eli kliinisesti merkittävälle verenvuodolle, joka käsitti yhdistetyn vakavan verenvuodon ja kliinisesti merkittävän ei-vakavan verenvuodon (CRNM), oli edoksabaaniryhmässä merkitsevästi suurempi kuin varfariinilla. Päätetapahtuma esiintyi 349:llä edoksabaaniryhmän 4 118:sta koehenkilöstä (8,5 %) ja 423:lla varfariiniryhmän 4 122:sta koehenkilöstä (10,3 %) [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,81 (0,71, 0,94), $p < 0,004$ paremmuudelle].

Taulukko 11: Verenvuototapahtumat Hokusai-VTE-tutkimuksessa; on-treatment-jaksoa^a koskeva turvallisuusanalyysi

	Edoksabaani 60 mg (ml. 30 mg:aan pienennetyt annokset) (N = 4 118)	Varfariini (N = 4 122)
Kliinisesti merkittävä verenvuoto (vakava ja CRNM), ^b n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % CI)	0,81 (0,71, 0,94)	
p-arvo	0,004 (paremmuudelle)	
Vakava verenvuoto n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95 % CI)	0,84 (0,59, 1,21)	
Fataali ICH	0	6 (0,1)
Ei-fataali ICH	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM-verenvuoto		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % CI)	0,80 (0,68, 0,93)	
Kaikki verenvuodot		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
HR (95 % CI)	0,82 (0,75, 0,90)	

Lyhenteet: ICH = kallonsisäinen verenvuoto; HR = riskisuhde vs. varfariini; CI = luottamusväli; N = koehenkilöiden määrä turvallisuuspopulaatiossa; n = tapahtumien määrä; CRNM = kliinisesti merkittävä ei-vakava.

^a On-treatment-jakso: Aika ensimmäisestä tutkimuslääkevalmisteannoksesta viimeiseen annokseen + 3 vuorokautta.

^b Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma: Kliinisesti merkittävä verenvuoto (yhdistetty vakava ja kliinisesti merkittävä ei-vakava verenvuoto).

Alaryhmien analyysissä koehenkilöille, joiden annos pienennettiin 30 mg:aan Hokusai-VTE-tutkimuksessa ≤ 60 kg:n ruumiinpainon, keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan tai samanaikaisen P-gp:n estäjien käytön vuoksi, 58:lla (7,9 %) 30 mg:n pienennettyä edoksabaaniannosta saaneista koehenkilöistä ja 92:lla (12,8) varfariinia saaneista koehenkilöistä esiintyi vakavaa verenvuotoa tai CRNM-tapahtuma [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,62 (0,44, 0,86)].

Hokusai-VTE-tutkimuksen kliinisen nettotuloksen (uusiutunut laskimotromboembolia, vakava verenvuoto tai syystä riippumaton kuolema; modifioitu hoitoaikeen mukainen (mITT-) populaatio, tutkimuksen kokonaisjakso) riskisuhde (95 %:n luottamusväli) oli 1,00 (0,85, 1,18), kun edoksabaania verrattiin varfariiniin.

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla, joiden CrCl on suuri (> 100 ml/min)

Erityisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (E314), johon osallistui 607 ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavaa potilasta, joilla oli suuri CrCl (> 100 ml/min Cockcroft-Gault-menetelmällä mitattuna), arvioitiin ensisijaisesti kerran vuorokaudessa annettavien 60 mg:n vs. 75 mg:n edoksabaaniannosten farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa. Farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa koskevan ensisijaisen päätetapahtuman lisäksi tutkimuksessa arvioitiin aivohalvausta ja verenvuotoa kliinisinä päätetapahtumina 12 kuukauden hoitojakson aikana.

Altistus kerran vuorokaudessa annetuilla 75 mg:n edoksabaaniannoksilla suuren CrCl:n (> 100 ml/min) potilaiden alaryhmässä oli odotetusti noin 25 % suurempi kuin kerran vuorokaudessa annetuilla 60 mg:n edoksabaaniannoksilla.

Niiden potilaiden lukumäärä, joilla esiintyi aivohalvauksen, ohimenevän aivoverenkiertohäiriön (TIA) ja systeemisen embolisen tapahtuman (SEE) muodostama määritelmän mukainen yhdistetty tehon päätetapahtuma, oli vähäinen ja käsitti 2 aivohalvaustapahtumaa edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmässä (0,7 %; 95 %:n luottamusväli: 0,1–2,4 %) ja 3 aivohalvaustapahtumaa edoksabaanin 75 mg:n hoitoryhmässä (1,0 %; 95 %:n luottamusväli: 0,2–2,9 %).

Määritelmän mukaisia vakavia verenvuototapahtumia esiintyi 2 potilaalla edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmässä (0,7 %; 95 %:n luottamusväli: 0,1–2,4 %) ja 3 potilaalla edoksabaanin 75 mg:n hoitoryhmässä (1,0 %; 95 %:n luottamusväli: 0,2–2,9 %). Edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmän kahdesta vakavasta verenvuototapahtumasta toinen oli kriittisellä alueella / kriittisessä elimessä (silmän sisällä) ja toinen lihaksensisäinen verenvuoto. Edoksabaanin 75 mg:n hoitoryhmän kolmesta vakavasta verenvuototapahtumasta 2 oli kriittisellä alueella / kriittisessä elimessä (aivojen sisällä; 1 tapahtuma johti kuolemaan) ja 1 maha-suolikanavan yläosassa (henkeä uhkaava). Lisäksi esiintyi 9 kliinisesti merkittävää ei-vakavaa (CRNM) verenvuototapahtumaa edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmässä (3 %) ja 7 CRNM-verenvuototapahtumaa edoksabaanin 75 mg:n hoitoryhmässä (2,3 %).

Kliinisen E314-tutkimuksen lisäksi suoritettiin prospektiivinen, monikansallinen, 10 eurooppalaista maata käsittävä, myyntiluvan myöntämisen jälkeinen, havainnoiva monikeskustutkimus (ETNA-AF), johon osallistui 13 980 potilasta. Tutkimusväestöstä 1 826:lla CrCl oli > 100 ml/min, ja nämä potilaat saivat edoksabaania 60 mg vuorokaudessa valmisteyhteenvedon annostuskriteerien mukaisesti. Yhdistetyn iskeemisen aivohalvauksen tai systeemisen embolian vuotuinen esiintyvyys oli 0,39 %/vuosi ja vakavien verenvuototapahtumien vuotuinen esiintyvyys 0,73 %/vuosi.

ENGAGE AF-, E314- ja ETNA-AF-tutkimusten yhteistietojen perusteella iskeemisen aivohalvauksen tai systeemisen embolian vuotuisen esiintyvyyden ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla, joiden CrCl on suuri ja joita hoidetaan 60 mg:n edoksabaaniannoksilla, odotetaan olevan ≤ 1 %. Annoksen suurentamisen yli 60 mg:aan ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastaville potilaille, joiden CrCl on suuri (> 100 ml/min), ei odoteta antavan lisäsuojaa aivohalvauksia vastaan, ja se voi lisätä haittatapahtumia. Näin ollen 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa on suositeltu hoitoannos tällaisille potilaille, kun potilaiden yksilöllinen tromboembolia- ja verenvuotoriski on arvioitu huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joille tehdään kardioversio

Monikeskukseen, prospektiivinen, satunnaistettu, avoin tutkimus (ENSURE-AF), jossa käytettiin sokkoutettua arviointia päätetapahtuman suhteen, tehtiin 2 199 koehenkilölle (suun kautta annettavilla antikoagulanteilla hoidetuille tai hoitamattomille koehenkilöille), joiden ei-läppäperäinen eteisvärinä oli päätetty hoitaa kardioversion avulla. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 kerran vuorokaudessa annettavan 60 mg:n edoksabaaniannoksen vertaamiseksi enoksapariiniin/varfariiniin terapeuttisen INR-arvon ylläpitämiseksi tasolla 2,0–3,0. Varfariinilla keskimääräinen aika INR-alueella oli 70,8 %. Yhteensä 2 149 koehenkilöä sai joko edoksabaani- (N = 1067) tai enoksapariini-/varfariinihoitoa (N = 1082). Koehenkilöt edoksabaaniryhmässä saivat 30 mg kerran vuorokaudessa, jos henkilöllä oli yksi tai useampi seuraavista kliinisistä tekijöistä: keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–50 ml/min), alhainen ruumiinpaino (≤ 60 kg) tai tiettyjen P-gp:n estäjien samanaikainen käyttö.

Suurimmalle osalle koehenkilöistä edoksabaaniryhmässä (83,7 %) ja varfariiniryhmässä (78,9 %) tehtiin kardioversio. Osalla rytmi palautui spontaanisti (edoksabaaniryhmässä 6,6 %:lla ja varfariiniryhmässä 8,6 %:lla). Tutkimuksessa käytettiin transesofageaalisella sydämen kaikukuvauksella (TEE) ohjattavaa kardioversiota (3 vuorokauden kuluessa lääkityksen aloittamisesta) tai konventionaalista kardioversiota (vähintään 21 vuorokauden jälkeen lääkityksen aloittamisesta). Koehenkilöiden hoitoa jatkettiin 28 vuorokauden ajan kardioversion jälkeen.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli yhdistetty aivohalvaus, systeeminen embolinen tapahtuma, sydäninfarkti ja kardiovaskulaarinen kuolema. Yhteensä 5 (0,5 %, 95 %:n luottamusväli 0,15–1,06 %) tapahtumaa esiintyi edoksabaaniryhmän koehenkilöillä (N = 1 095) ja 11 tapahtumaa (1,0 %, 95 %:n luottamusväli 0,50–1,78 %) varfariiniryhmän koehenkilöillä (N = 1 104); ristitulossuhde (OR) 0,46 (95 %:n luottamusväli 0,12–1,43); hoitoaikeen mukainen (ITT) analyysijoukko, tutkimusjakson keskimääräinen kesto 66 vuorokautta.

Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma oli yhdistetty vakava verenvuoto ja CRNM-verenvuototapahtuma. Yhteensä 16 tapahtumaa (1,5 %, 95 %:n luottamusväli 0,86–2,42 %) esiintyi edoksabaaniryhmän koehenkilöillä (N = 1 067) ja 11 tapahtumaa (1,0 %, 95 %:n luottamusväli 0,51–1,81 %) varfariiniryhmässä (N = 1 082); ristitulossuhde 1,48 (95 %:n luottamusväli 0,64–3,55); turvallisuutta koskeva analyysijoukko, on-treatment-jakso.

Tämän eksploraatiivisen tutkimuksen perusteella vakavan verenvuodon ja CRNM-verenvuodon sekä tromboemboolian esiintyvyydet näissä kahdessa hoitoryhmässä olivat pieniä kardioversiotilanteessa.

Pediatriset potilaat

Edoksabaanin turvallisuutta, tehoa, farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa 0–18 vuoden ikäisillä pediatriksilla koehenkilöillä, joilla oli laskimotromboembolia tai tromboottisille tapahtumille altistavia sydänsairauksia, arvioitiin kahdessa faasin 3 tutkimuksessa, Hokusai VTE PEDIATRICS ja ENNOBLE-ATE (ks. kohta 4.2). Keskeinen pediatriinen tutkimus, Hokusai VTE PEDIATRICS, on kuvattu alla.

Keskeinen tutkimus (Hokusai VTE PEDIATRICS) oli faasin 3, avoin, satunnaistettu, kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin edoksabaanin farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa sekä verrattiin edoksabaanin tehoa ja turvallisuutta tavanomaiseen hoitosuositusten mukaiseen antikoagulanttihoitoon (standardihoitoon) (verrokkiryhmä) 0–18 vuoden ikäisillä pediatriksilla koehenkilöillä, joilla oli vahvistettu laskimotromboembolia (LTE).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli yhdistetty päätetapahtuma, joka koostui oireellisesta uusiutuneesta laskimotromboembolisesta sairaudesta, laskimotromboemboolian aiheuttamasta kuolemasta ja tromboottisen taakan muuttumattomuudesta tai lisääntymisestä ensimmäisten 3 kuukauden aikana (hoidon aiottu kesto alle 6 kuukauden ikäisille potilaille oli 6–12 viikkoa).

Hokusai VTE PEDIATRICS -tutkimuksessa testatut edoksabaaniannokset määritettiin iän ja painon perusteella. Annoksen pienennyksiä suositeltiin kliinisten tekijöiden, mukaan lukien munuaistoiminnan ja samanaikaisen P-gp:n estäjien käytön, perusteella (taulukko 12).

Taulukko 12: Hokusai VTE PEDIATRICS -tutkimuksessa testatut edoksabaaniannokset

Ikä suostumuksen antamisen yhteydessä	Paino	Annos (tabletti)^a	Annos (suspensio)^a	Annoksen pienennys^b
12 – < 18 vuotta	≥ 60 kg	60 mg	EO	45 mg
	≥ 30 – < 60 kg	45 mg	EO	30 mg
	< 5. persentiilissä ikään nähden	30 mg	EO	EO
6 – < 12 vuotta	< 60 kg; annos mg/kg:n perusteella	EO	1,2 mg/kg (enintään 45 mg)	0,8 mg/kg (enintään 45 mg)
2 – < 6 vuotta	Annos mg/kg:n perusteella	EO	1,4 mg/kg (enintään 45 mg)	0,7 mg/kg (enintään 24 mg)
6 kuukautta – < 2 vuotta	Annos mg/kg:n perusteella	EO	1,5 mg/kg (enintään 45 mg)	0,75 mg/kg (enintään 24 mg)
> 28 vuorokautta – < 6 kuukautta	Annos mg/kg:n perusteella	EO	0,8 mg/kg (enintään 12 mg)	0,4 mg/kg (enintään 6 mg)
Syntymä (38 raskausviikkoa) – ≤ 28 vuorokautta	Annos mg/kg:n perusteella	EO	0,4 mg/kg (enintään 6 mg)	0,4 mg/kg (enintään 6 mg)

EO = ei oleellinen

^a Koehenkilöitä kehoitettiin ottamaan edoksabaania (tabletteina tai rakeina) suun kautta kerran vuorokaudessa, samaan aikaan päivästä, ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletit piti niellä vesilasillisen kanssa.

^b Perustui kliinisiin tekijöihin, mukaan lukien munuaistoimintaan (keskivaikea–vaikea munuaisten vajaatoiminta, jossa arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] oli 10–20, 20–35, 30–50 ml/min/1,73m² koehenkilöillä, joiden ikä oli > 4 – ≤ 8 viikkoa, > 8 viikkoa – ≤ 2 vuotta, > 2 – ≤ 12 vuotta; 35–55 ml/min/1,73 m² pojilla, joiden ikä oli > 12 – < 18 vuotta; ja 30–50 ml/min/1,73 m² tytöillä, joiden ikä oli > 12 – < 18 vuotta) ja samanaikaiseen P-gp:n estäjien käyttöön (esim. siklosporiini, dronedaroni, erytromysiini, ketokonatsoli).

Yhteensä 290 koehenkilöä satunnaistettiin tutkimuksessa: 147 edoksabaaniryhmään ja 143 standardihoitoa saavaan verrokkiryhmään. Näistä koehenkilöistä 286 sai vähintään yhden tutkimuslääkeannoksen (mITT-populaatio): 145 edoksabaaniryhmässä ja 141 verrokkiryhmässä. Noin puolet kaikista koehenkilöistä oli miehiä (52,4 %), ja suurin osa hoitoa saaneista koehenkilöistä oli valkoihoisia (177 koehenkilöä [61,9 %]). Koehenkilöiden keskipaino oli 45,35 kg ja keskimääräinen painoindeksi 20,4 kg/m². Yhteensä 167 koehenkilöä (58,4 %) oli 12 – < 18 vuoden ikäisten kohortissa, 44 koehenkilöä (15,4 %) 6 – < 12 vuoden ikäisten kohortissa, 31 koehenkilöä (10,8 %) 2 – < 6 vuoden ikäisten kohortissa, 28 koehenkilöä (9,8 %) 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäisten kohortissa ja 16 koehenkilöä (5,6 %) 0 – < 6 kuukauden ikäisten kohortissa. Yhteensä 28 koehenkilöllä (19,3 %) edoksabaaniryhmässä ja 31 koehenkilöllä (22,0 %) verrokkiryhmässä oli aiemmin todettu kasvaimia. Edoksabaaniryhmän 145 koehenkilöstä 125:llä (86,2 %) ja verrokkiryhmän 141 koehenkilöstä 121:llä (85,8 %) indeksitapahtuman tyyppi oli syvä laskimotukos, johon liittyi tai ei liittynyt keuhkoemboliaa. Jäljellä olevissa tapauksissa, 20:llä edoksabaaniryhmän koehenkilöllä (13,8 %) ja 20:llä verrokkiryhmän koehenkilöllä (14,2 %), indeksitapahtuman tyyppi oli keuhkoembolia, johon ei liittynyt syvää laskimotukosta. Syvät laskimotukokset sijaitsivat yleisimmin alaraajoissa (50 tapausta [34,5 %] edoksabaaniryhmässä ja 44 tapausta [31,2 %] verrokkiryhmässä), yläraajoissa (22 tapausta [15,2 %] vs. 24 tapausta [17,0 %]) ja aivojen laskimosinuksessa (27 tapausta [18,6 %] vs. 21 tapausta [14,9 %]).

Edoksabaaniryhmän ja standardihoitoa saaneen verrokkiryhmän välinen riskisuhde oli 1,01 (95 %:n luottamusväli: 0,59, 1,72). Yläraja 95 %:n luottamusvälille (1,72) ylitti ennalta määritetyn vertailukelpoisuusmarginaalin (1,5), minkä vuoksi edoksabaanin vertailukelpoisuutta standardihoitoon nähden ei vahvistettu (ks. taulukko 13).

**Taulukko 13: Määritelmän mukainen yhdistetty ensisijainen tehon päätetapahtuma –
päähoitojakso (mITT-analyyysijoukko)**

	Edoksabaani (N = 145)	Standardihoito (N = 141)
Koehenkilöt, joilla tapahtumia (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Koehenkilöt, joilla oireellinen uusiutunut laskimotromboembolia (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
KE SLT:n kanssa tai ilman (n, %)	0	1 (0,7)
Fataali KE (n, %)	0	0
Ei-fataali KE (n, %)	0	1 (0,7)
Vain SLT (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Fataali SLT (n, %)	0	0
Ei-fataali SLT (n, %)	4 (2,8)	0
Selittämätön kuolema, jossa laskimotromboemboliaa ei voida sulkea pois (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Ei tromboottisen taakan muutosta tai lisääntymistä kuvantamisen perusteella (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Riskisuhde ^a	1,01	-
2-puolinen 95 %:n CI riskisuhteelle	(0,59, 1,72)	-

CI = luottamusväli; SLT = syvä laskimotukos; mITT = modifioitu hoitoaikkeen mukainen;
KE = keuhkoembolia.

^a Edoksabaanin ja standardihoidon välinen riskisuhde.

Huom: Määritelmän mukainen yhdistetty ensisijainen tehon päätetapahtuma koostui oireellisesta uusiutuneesta laskimotromboemboliasta, laskimotromboemolian aiheuttamasta kuolemasta ja tromboottisen taakan muuttumattomuudesta tai lisääntymisestä kuvantamisen perusteella.

Huom: Päähoitojakso määriteltiin ajanjaksona satunnaistamisesta kuukauden 3 tutkimuskäyntiin + 3 vuorokautta.

Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma koostui päähoitojakson aikana (3 kuukautta + 3 vuorokautta) esiintyneiden vakavien ja kliinisesti merkittävien ei-vakavien verenvuototapahtumien yhdistelmästä.

Turvallisuutta koskevat tulokset olivat vertailukelpoisia edoksabaani- ja standardihoitoryhmien välillä. Yhteensä 3 koehenkilöllä edoksabaaniryhmässä (2,1 %) ja 5 koehenkilöllä verrokkiryhmässä (3,5 %) esiintyi vähintään yksi määritelmän mukainen vahvistettu vakava ja kliinisesti merkittävä ei-vakava verenvuototapahtuma päähoitojakson ja on-treatment-jakson aikana (riskisuhde [95 %:n luottamusväli]: 0,60 [0,139, 2,597]).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Edoksabaanin imeytyessä huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa edoksabaanitablettien suun kautta annosta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 62 %. Ruoka suurentaa edoksabaanitablettien altistuksen huippua vaihtelevasti, mutta sen vaikutus kokonaisaltistukseen on minimaalinen. ENGAGE AF-TIMI 48- ja Hokusai-VTE-tutkimuksissa sekä pediatriassa tehoa ja turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa edoksabaania annettiin ruoan kanssa tai

ilman. Edoksabaani liukenee huonosti, kun pH on 6,0 tai suurempi. Protonipumpun estäjien samanaikainen antaminen ei vaikuttanut merkittävästi edoksabaanille altistukseen.

Tutkimuksessa 30 terveellä tutkittavalla murskatun, omenasoseeseen sekoitetun ja suun kautta annetun tai veteen suspendoidun ja nenä-mahaletkun kautta annetun 60 mg:n edoksabaanitabletin keskimääräinen AUC-arvo ja $C_{\max}$ -arvo olivat bioekvivalentteja kokonaiseen tablettiin verrattuna. Edoksabaanin ennustettavan, suhteessa annokseen olevan farmakokineettisen profiilin perusteella nämä biologista hyötyosuutta koskevat tutkimustulokset pätevät todennäköisesti myös pienempiin edoksabaaniannoksiin.

Jakautuminen

Jakautuminen on kaksivaiheista. Keskimääräinen jakautumistilavuus on 107 l (SD 19,9). Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 55 % *in vitro*. Edoksabaani ei kumuloidu kliinisesti merkittävästi (kumulaatiokerroin 1,14) kerran vuorokaudessa annettuna. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3 vuorokauden kuluessa.

Biotransformaatio

Muuttumaton edoksabaani on pääasiallinen muoto plasmassa. Edoksabaani metaboloituu hydrolysoitumalla (karboksyyliesteri 1 -välitteisesti), konjugoitumalla tai hapettumalla CYP3A4/5-entsyymien avulla (< 10 %). Edoksabaanilla on kolme aktiivista metaboliittia. Hydrolysoitumalla muodostuva päämetaboliitti (M-4) on aktiivinen, ja sille altistus on alle 10 % emäyhdisteelle altistuksesta terveillä henkilöillä. Muille metaboliiteille altistus on alle 5 % emäyhdisteelle altistuksesta. Edoksabaani on effluksikuljettajaproteiini P-gp:n substraatti, mutta ei sisäänkuljettajaproteiinien kuten orgaanisen anionin kuljettajapolypeptidi OATP1B1:n, orgaanisen anionin kuljettaja OAT1:n tai OAT3:n tai orgaanisen kationin kuljettaja OCT2:n substraatti. Edoksabaanin aktiivinen metaboliitti on OATP1B1:en substraatti.

Eliminaatio

Terveillä henkilöillä kokonaispuhdistuman arvioidaan olevan 22 ($\pm$ 3) l/h, josta 50 % tapahtuu munuaisten kautta (11 l/h). Munuaispuhdistuman osuus annetusta annoksesta on noin 35 %. Metaboloituminen ja sappeen/suoleen erittyminen vastaavat jäljellä olevasta puhdistumasta. Suun kautta annetun annoksen $t_{1/2}$ on 10–14 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Edoksabaanin farmakokinetiikka on suurin piirtein suhteessa annokseen annosvälillä 15–60 mg terveillä henkilöillä.

Eriitysyhmät

Iäkkäät potilaat

Kun munuaistoiminta ja ruumiinpaino oli otettu huomioon, iällä ei ollut kliinisesti merkittävää lisävaikutusta edoksabaanin farmakokinetiikkaan ei-läppäperäistä eteisvärinää koskevan keskeisen faasin 3 tutkimuksen (ENGAGE AF-TIMI 48) populaatiofarmakokineettisessä analyysissä.

Munuaisten vajaatoiminta

Plasman AUC-arvo munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä suureni seuraavasti verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaalia: Lievä vajaatoiminta ($CrCl > 50$ – 80 ml/min): 32 %; keskivaikea vajaatoiminta ($CrCl 30$ – 50 ml/min): 74 %; vaikea vajaatoiminta ($CrCl < 30$ ml/min, mutta potilas ei dialyysihoidossa): 72 %. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla aineenvaihduntaprofiili muuttuu ja aktiivisia metaboliitteja muodostuu enemmän. Plasman edoksabaanipitoisuuden ja anti-FXa-aktiivisuuden välillä on lineaarinen riippuvuussuhde munuaistoiminnasta riippumatta.

Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien, peritoneaaldialyysihoitoa saavien koehenkilöiden kokonaisaltistus oli 93 % suurempi kuin terveillä koehenkilöillä.
Populaatiofarmakokineettinen mallinnus osoittaa altistuksen noin kaksinkertaistuvan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCl 15–29 ml/min) sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaalia.

Alla olevassa taulukossa 14 on esitetty edoksabaanin anti-FXa-aktiivisuus CrCl-luokan mukaan kussakin käyttöaiheessa.

Taulukko 14: Edoksabaanin anti-FXa-aktiiviteetti CrCl:n mukaan

Edoksabaanin annos	CrCl (ml/min)	Edoksabaanin anti-FXa-aktiivisuus annoksen jälkeen (IU/ml) ¹	Edoksabaanin anti-FXa-aktiivisuus ennen annosta (IU/ml) ²
Mediaani [vaihteluvälillä 2,5–97,5 %]			
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy: ei-läppäperäinen eteisvärinä			
30 mg kerran vrk:ssa	≥ 30 – ≤ 50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg kerran vrk:ssa *	> 50 – ≤ 70	4,52 [0,38–7,64]	0,83 [0,16–2,61]
	> 70 – ≤ 90	4,12 [0,19–7,55]	0,68 [0,05–2,33]
	> 90 – ≤ 110	3,82 [0,36–7,39]	0,60 [0,14–3,57]
	> 110 – ≤ 130	3,16 [0,28–6,71]	0,41 [0,15–1,51]
	> 130	2,76 [0,12–6,10]	0,45 [0,00–3,10]
Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito sekä uusiutuvan syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian (laskimotromboembolian) ehkäisy			
30 mg kerran vrk:ssa	≥ 30 – ≤ 50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg kerran vrk:ssa *	> 50 – ≤ 70	3,42 [0,19–6,13]	0,34 [0,00–3,10]
	> 70 – ≤ 90	2,97 [0,24–5,82]	0,24 [0,00–1,77]
	> 90 – ≤ 110	2,82 [0,14–5,31]	0,20 [0,00–2,52]
	> 110 – ≤ 130	2,64 [0,13–5,57]	0,17 [0,00–1,86]
	> 130	2,39 [0,10–4,92]	0,13 [0,00–2,43]

* Annoksen pienentäminen 30 mg:aan, kun potilaan paino on alhainen ≤ 60 kg, tai erityisten samanaikaisesti annettavien P-gp:n estäjien yhteydessä

¹ Annoksen jälkeinen aktiivisuus on yhdenmukainen C_{max}-arvon kanssa (annoksen jälkeiset näytteet otettiin 1–3 tuntia edoksabaanin annon jälkeen)

² Annosta edeltävä aktiivisuus on yhdenmukainen C_{min}-arvon kanssa

Vaikka edoksabaanihoito ei edellytä rutiininomaista tarkkailua, hyytymisenestovaikutusta voidaan arvioida kalibroidulla kvantitatiivisella anti-FXa-analyysillä, joka saattaa olla hyödyllinen poikkeustapauksissa, joissa tieto edoksabaanialtistuksesta saattaa helpottaa kliinistä päätöksentekoa, esim. yliannostustapauksissa ja kiireellisissä leikkauksissa (ks. myös kohta 4.4).

Neljä tuntia kestänyt hemodialyysihoitokerta vähensi kokonaisaltistusta edoksabaanille alle 9 %:lla.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla oli samankaltainen kuin verrokkiryhmän terveillä koehenkilöillä. Edoksabaania ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Kun ruumiinpaino oli otettu huomioon, sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää lisävaikutusta edoksabaanin farmakokinetiikkaan ei-läppäperäistä eteisvärinää koskevan faasin 3 tutkimuksen (ENGAGE AF-TIMI 48) populaatiofarmakokineettisessä analyysissä.

Etninen alkuperä

ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä huippu- ja kokonaisaltistus olivat samankaltaisia aasialaisilla ja ei-aasialaisilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Edoksabaanin farmakokinetiikkaa arvioitiin 208 pediatrisella koehenkilöllä kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE ja kerta-annoksen farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa koskeva tutkimus) käyttämällä populaatiofarmakokineettistä mallia. Populaatiofarmakokineettinen analyysi käsitti farmakokineettiset tiedot 141 pediatrisesta koehenkilöstä, jotka osallistuivat Hokusai VTE PEDIATRICS- ja ENNOBLE-ATE-tutkimuksiin. Pediatristen koehenkilöiden edoksabaanialtistus oli enimmäkseen aikuisilla potilailla havaitulla altistusalueella, mutta 12 – < 18 vuoden ikäisillä nuorilla se oli 20–30 % pienempi verrattuna 60 mg:n edoksabaanitabletteja saaneisiin aikuisiin. Hokusai VTE PEDIATRICS- ja ENNOBLE-ATE-tutkimuksissa edoksabaanialtistuksen aallonpohjan havaittu geometrinen keskiarvo pediatrisilla potilailla oli 7,8 ng/ml 0 – < 6 kuukauden ikäisillä koehenkilöillä (N = 10), 8,6 ng/ml 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäisillä koehenkilöillä (N = 19), 7,4 ng/ml 2 – < 6 vuoden ikäisillä koehenkilöillä (N = 37), 13,7 ng/ml 6 – < 12 vuoden ikäisillä koehenkilöillä (N = 37) ja 10,8 ng/ml 12 – < 18 vuoden ikäisillä koehenkilöillä (N = 39).

Ruumiinpaino

Ei-läppäperäistä eteisvärinää koskevan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä potilailla, joiden ruumiinpaino vastasi pienen ruumiinpainon mediaania (55 kg), oli 40 % suurempi C_{max} -arvo ja 13 % suurempi AUC-arvo kuin potilailla, joiden ruumiinpaino vastasi suuren ruumiinpainon mediaania (84 kg). Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa (sekä ei-läppäperäisen eteisvärinän että laskimotromboemboolian käyttöaiheet) potilaat, joiden ruumiinpaino oli ≤ 60 kg, saivat 50 %:lla pienennettyä edoksabaaniannosta. Teho näillä potilailla oli samankaltainen kuin varfariinia saaneilla potilailla, ja verenvuotoa esiintyi vähemmän kuin varfariinia saaneilla.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

PT, INR, aPTT ja anti-FXa -aktiivisuus korreloivat lineaarisesti edoksabaanin pitoisuuden kanssa aikuisilla. Lineaarinen riippuvuussuhde anti-FXa-aktiivisuuden ja plasman edoksabaanipitoisuuden välillä havaittiin myös 0–18-vuotiailla pediatrisilla potilailla. Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet olivat yleisesti ottaen samankaltaisia 0–18-vuotiaiden pediatristen ja aikuisten laskimotromboembooliapotilaiden välillä. Vaihtelu farmakodynamiikassa kuitenkin vaikeutti huomattavasti tämän suhteen arvioimista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja fototoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Edoksabaani aiheutti suurilla annoksilla emättimen verenvuotoa rotilla ja kaneilla, mutta ei vaikuttanut rottien lisääntymiseen.

Vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen ei havaittu rotilla.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa kanien sappirakon poikkeamat lisääntyivät 200 mg/kg:n annoksella, joka on noin 65 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos (MRHD) 60 mg/vrk kehon kokonaispinta-alan perusteella (mg/m²). Implantaation jälkeiset keskenmenot lisääntyivät rotilla 300 mg/kg/vrk:n annoksella (noin 49 kertaa MRHD) ja kaneilla 200 mg/kg/vrk:n annoksella (noin 65 kertaa MRHD).

Edoksabaania erittyi imettävien rottien maitoon.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine edoksabaanitosilaatti hajoaa hitaasti luonnossa (ohjeet hävittämiselle, ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)
Esigelatinoitu tärkkelys
Krospovidoni (E1202)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)
Makrogoli (8000)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Karnaubavaha

Roteas 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

Roteas 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Punainen rautaoksidi (E172)

Roteas 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Roteas 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen

PVC/alumiini-läpipainopakkaukset rasioissa, joissa 10 kalvopäällysteistä tablettia.

Rei'itetyt PVC/alumiini-kerta-annosläpipainopakkaukset rasioissa, joissa 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Roteas 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen

PVC/alumiini-läpipainopakkaukset rasioissa, joissa 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Rei'itetyt PVC/alumiini-kerta-annosläpipainopakkaukset rasioissa, joissa 10 x 1, 50 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

PP-kierrekorkilliset HDPE-pullot, joissa 90 kalvopäällysteistä tablettia.

Roteas 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen

PVC/alumiini-läpipainopakkaukset rasioissa, joissa 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Rei'itetyt PVC/alumiini-kerta-annosläpipainopakkaukset rasioissa, joissa 10 x 1, 50 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

PP-kierrekorkilliset HDPE-pullot, joissa 90 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Roteas 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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

Roteas 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. joulukuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Roteas-valmisteen markkinoille saattamista kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on yhdessä kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, tiedotusvälineet, jakelutavat ja ohjelman kaikki muut näkökohdat mukaan lukien.

Koulutusohjelman tavoitteena on pienentää Roteas-hoitoa saavien potilaiden vakavien verenvuotojen riskiä varmistamalla, että lääkkeen määrääjät ovat tietoisia riskistä, ja antamalla ohjeita asianmukaisesta potilasvalinnasta, oikeasta annostuksesta sekä riskin hallinnasta. Ohjelman tavoitteena on myös varmistaa, että terveydenhuollon ammattilaiset, jotka aikovat määrätä Roteas-valmistetta, ovat tietoisia potilaskortista ja että potilaskortti annetaan ja sen sisältö selitetään jokaiselle Roteas-hoitoa saavalle potilaalle.

Myyntiluvan haltija tulee varmistaa, että jokaisessa Roteas-valmistetta markkinoivassa jäsenmaassa kaikki Roteas-valmistetta oletettavasti määräävät terveydenhuollon ammattilaiset saavat seuraavan koulutusmateriaalin:

- Valmisteyhteenvedo
- Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu lääkkeen määräjän opas
- Potilaskortti

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun lääkkeen määräjän oppaan täytyy sisältää seuraavat perusosat:

- Verenvuotoriskiä koskeva asianmukainen informaatio
- Tiedot väestöstä, joiden verenvuotoriski on mahdollisesti suurempi
- Vasta-aiheet
- Annoksen muutossuositukset riskille alttiina olevalle väestölle, ml. munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat, potilaat, joiden kehon paino on alhainen, ja potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti joitakin P-gp:n estäjiä
- Ohjeet Roteas-hoidosta tai -hoitoon siirrosta
- Leikkauksia tai invasiivisiä toimenpiteitä ja väliaikaista keskeyttämistä koskeva ohjeistus
- Yliannostustilanteisiin ja verenvuotoon liittyvä hoito
- Koagulaatiotestien käyttö ja testien tulkitseminen
- Kaikille potilaille on annettava potilaskortti ja neuvontaa seuraavissa asioissa:
 - Verenvuodon merkit ja oireet sekä ohjeet siitä, milloin apua on pyydettävä hoitohenkilökunnalta
 - Hoito-ohjeiden noudattamisen tärkeys
 - Potilaskortti on aina pidettävä mukana
 - Potilaan on kerrottava terveydenhuollon ammattilaisille, että hän käyttää Roteas-valmistetta, jos hänelle täytyy tehdä leikkaus tai invasiivinen toimenpide

Potilaskortin täytyy sisältää seuraavat tärkeät turvallisuuteen liittyvät tiedot:

- Verenvuodon merkit ja oireet sekä ohjeet siitä, milloin on hakeuduttava hoitoon
- Hoito-ohjeiden noudattamisen tärkeys
- Potilaskortti on aina pidettävä mukana
- Potilaan on kerrottava terveydenhuollon ammattilaisille, että hän käyttää Roteas-valmistetta, jos hänelle täytyy tehdä leikkaus tai invasiivinen toimenpide

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 15 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Roteas 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg edoksabaania (tosilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1152/001 10 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1152/002 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Roteas 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

10 KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUS 15 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roteas 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Berlin-Chemie (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

**10 x 1 KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN KERTA-ANNOSLÄPIPAINOPAKKAUS
15 MG**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roteas 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Berlin-Chemie (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 30 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Roteas 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg edoksabaania (tosilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Roteas 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

10 KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUS 30 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roteas 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Berlin-Chemie (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

14 KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUS 30 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roteas 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Berlin-Chemie (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

**10 x 1 KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN KERTA-ANNOSLÄPIPAINOPAKKAUS
30 MG**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roteas 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Berlin-Chemie (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

HDPE-PULLON ULKOPAKKAUS JA ETIKETTI 30 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roteas 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg edoksabaania (tosilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1152/029 90 kalvopäällysteistä tablettia (HDPE-pullo)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke. (vain pullon etiketissä)

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Roteas 30 mg (vain ulkopakkauksessa, ei pullon etiketissä)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. (vain ulkopakkauksessa, ei pullon etiketissä)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC (vain ulkopakkauksessa, ei pullon etiketissä)
SN (vain ulkopakkauksessa, ei pullon etiketissä)
NN (vain ulkopakkauksessa, ei pullon etiketissä)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 60 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Roteas 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg edoksabaania (tosilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
50 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Roteas 60 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

10 KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUS 60 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roteas 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Berlin-Chemie (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

14 KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUS 60 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roteas 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Berlin-Chemie (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

**10 x 1 KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN KERTA-ANNOSLÄPIPAINOPAKKAUS
60 MG**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roteas 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Berlin-Chemie (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

HDPE-PULLON ULKOPAKKAUS JA ETIKETTI 60 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roteas 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg edoksabaania (tosilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1152/030 90 kalvopäällysteistä tablettia (HDPE-pullo)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke. (vain pullon etiketissä)

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Roteas 60 mg (vain ulkopakkauksessa, ei pullon etiketissä)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. (vain ulkopakkauksessa, ei pullon etiketissä)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC (vain ulkopakkauksessa, ei pullon etiketissä)
SN (vain ulkopakkauksessa, ei pullon etiketissä)
NN (vain ulkopakkauksessa, ei pullon etiketissä)

POTILASKORTTI

POTILASKORTTI

Roteas

tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

Pidä tämä kortti aina mukanas.

Esitä kortti terveydenhuoltohenkilöstölle, apteekkihenkilökunnalle, kirurgille tai hammaslääkärille ennen lääketieteellistä hoitoa tai toimenpidettä.

POTILAAN TIEDOT

Potilaan nimi:

Syntymäaika:

Yhteystiedot hätätapauksessa:

Nimi:

Puhelinnumero:

TIETOJA HOIDOSTA

(Lääkäri täyttää)

Roteas-valmisteen kerran vuorokaudessa otettava määrätty annos on: mg

Hoito aloitettu: / (kk/vv)

Veriryhmä:

Muut lääkkeet/sairaudet:

LÄÄKKEEN MÄÄRÄÄJÄN TIEDOT

Yhteystiedot lisätietoja varten tai hätätapauksessa:

Lääkärin nimi:

Puhelinnumero, lääkärin vastaanoton leima:

Lääkärin allekirjoitus:

TIETOJA TERVEYDENHUOLLON AMMATILAISILLE

- Roteas on suun kautta otettava hyytymistekijä Xa:n estäjä.
- Kun invasiivinen toimenpide on välttämätön, Roteas-valmisteen antaminen on lopetettava vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä, ja asiaankuuluvaa varovaisuutta on noudatettava.

- Roteas saattaa lisätä verenvuotoriskiä. Jos kliinisesti merkittävää verenvuotoa esiintyy, lopeta hoito välittömästi.
- Hyytymiskokeet, kuten INR-arvo, protrombiiniaika (PT) tai aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (aPTT) eivät ole hyödyllisiä menetelmiä Roteas-valmisteen vaikutuksen määrittämiseen. Kalibroitu anti-FXa-määritys saattaa kuitenkin olla avuksi kliinisten päätösten teossa.

Ks. lisätietoja valmisteyhteenvedosta.

Berlin-Chemie [LOGO]

TIETOJA HOIDOSTASI

Sinulle on määrätty Roteas-valmistetta, antikoagulanttia, joka ohentaa vertasi ja auttaa ehkäisemään verihyytymien muodostumista. On tärkeätä, että otat lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka sen jälkeen seuraavana päivänä normaalisti; älä ota määrättyä annosta kahta kertaa samana päivänä.
- Älä aloita mitään muuta lääkitystä (ilman reseptiä saatavat valmisteet mukaan lukien) kysymättä ensin neuvoa lääkäriltä.
- Älä lopeta Roteas-valmisteen ottamista keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, sillä se voi lisätä verihyytymän kehittymisen riskiä.
- Lue Roteas-pakkauksen sisältämä pakkausseloste.

KYSY NEUVOA LÄÄKÄRILTÄ

VERENVUOTORISKI

Roteas-valmisteen kaltaisen antikoagulantin ottaminen voi lisätä verenvuotoriskiäsi. Siksi on tärkeätä, että olet tietoinen verenvuodon mahdollisista merkeistä ja oireista ja että kerrot lääkärille **välittömästi**, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:

- Mustelmat tai verenvuoto ihon alla
- Verta virtsassa
- Veriset yskökset
- Veriset tai jauhetulta kahvilta näyttävät oksennukset
- Hitaasti tyrehtyvä verenvuoto nenästä tai haavasta
- Tervan värinen uloste
- Heitehuimaus tai äkillinen päänsärky
- Selittämätön väsymys
- Poikkeava emätinverenvuoto, mukaan lukien runsaampi tai pitkittynyt kuukautisvuoto

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee mitä tahansa epätavallisia oireita.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Roteas 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Roteas 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Roteas 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen
edoksabaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Roteas on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Roteas-valmistetta
3. Miten Roteas-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Roteas-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Roteas on ja mihin sitä käytetään

Roteas-valmisteen vaikuttava aine on edoksabaani, joka kuuluu antikoagulanttien lääkeryhmään. Tämä lääke auttaa ehkäisemään verihyytymien muodostumista. Lääke toimii estämällä veren hyytymiseen tarvittavan hyytymistekijä Xa:n aktiivisuutta.

Roteas-valmistetta käytetään aikuisille:

- **verihyytymien ehkäisyyn aivoverisuonissa** (aivohalvauksen ehkäisyyn) **ja muissa kehon verisuonissa**, jos aikuisilla on ei-läppäperäiseksi eteisvärinäksi kutsuttu sydämen rytmihäiriö ja vähintään yksi lisäriskitekijä, kuten sydämen vajaatoiminta, aiempi aivohalvaus tai korkea verenpaine
- **alaraajojen laskimotukosten** (syvien laskimotukosten) **ja keuhkoveritulppien** (keuhkoembolian) **hoitoon** sekä alaraajojen ja/tai keuhkojen verisuonitukosten **uusiutumisen ehkäisyyn**.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Roteas-valmistetta

Älä ota Roteas-valmistetta

- jos olet allerginen edoksabaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on parhaillaan verenvuotoa
- jos sinulla on sairaus tai sairaustila, joka lisää vakavan verenvuodon riskiä (esim. mahahaava, aivovamma tai aivoverenvuoto tai äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus)
- jos käytät muita veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariini, dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani tai hepariini) lukuun ottamatta tilanteita, joissa veren hyytymistä estävää lääkitystä vaihdetaan tai hepariinia annetaan laskimo- tai valtimokatetrin kautta sen pitämiseksi auki
- jos sinulla on maksasairaus, joka lisää verenvuodon riskiä
- jos sinulla on kontrolloimaton korkea verenpaine
- jos olet raskaana tai imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Roteas-valmistetta

- jos sinulla on lisääntynyt verenvuodon riski, mikä on mahdollista, jos sinulla on jokin seuraavista sairauksista:
 - loppuvaiheen munuaissairaus tai saat dialyysihoitoa
 - vaikea maksasairaus
 - jokin verenvuotosairaus
 - silmänpohjan verisuonien sairaus (retinopatia)
 - äskettäin ollut aivoverenvuoto (kallonsisäinen tai aivojensisäinen)
 - aivojen tai selkärangan verisuonien sairaus
- jos sinulla on mekaaninen sydämen tekoläppä.

Roteas 15 mg -valmistetta saa käyttää vain silloin, kun vaihdetaan Roteas 30 mg -hoidosta K-vitamiinin estäjähoitoon (esim. varfariiniin) (ks. kohta 3. Miten Roteas-valmistetta otetaan).

Ole erityisen varovainen Roteas-valmisteen suhteen

- jos tiedät, että sairastat fosfolipidivasta-aineoireyhtymää (immuunijärjestelmän häiriö, joka lisää veritulppariskiä), kerro asiasta lääkärille, joka päättää, sopesiko jokin toinen hoito sinulle paremmin.

Jos joudut leikkaukseen

- on erittäin tärkeää, että Roteas-valmistetta otetaan ennen ja jälkeen leikkauksen täsmälleen lääkärin määrääminä aikoina. Roteas-hoito tulee keskeyttää vähintään 24 tuntia ennen leikkausta, jos mahdollista. Lääkäri päättää, milloin Roteas-hoito aloitetaan uudelleen. Häätötilanteissa lääkäri auttaa päättämään, miten Roteas-valmisteen suhteen toimitaan.

Lapset ja nuoret

Roteas-valmistetta ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Roteas

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- tietty sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli)
- rytmihäiriölääkkeet (esim. dronedaroni, kinidiini, verapamiili)
- muut veren hyytymistä vähentävät lääkkeet (esim. hepariini, klopidoogreeli tai K-vitamiinin estäjät, kuten varfariini, asenokumaroli, fenprokumoni tai dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani)
- antibiootit (esim. erytromysiini, klaritromysiini)
- siirrettyjen elinten hyljintää ehkäisevät lääkkeet (esim. siklosporiini)
- tulehdus- ja kipulääkkeet (esim. naprokseeni tai asetyylisalisyylihappo)
- masennuslääkkeet (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro lääkärille, ennen kuin otat Roteas-valmistetta, sillä nämä lääkkeet saattavat tehostaa Roteas-valmisteen vaikutuksia ja lisätä verenvuotoriskiä. Lääkäri päättää, hoidetaanko sinua Roteas-valmisteella ja tuleeko tilaasi tarkkailla.

Jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- tietty epilepsialääkkeet (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali)

- mäkikuisma (rohdoslääke), jota käytetään ahdistuneisuuden ja lievän masennuksen hoitoon
- rifampisiini (antibiootti).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro lääkärille ennen Roteas-valmisteen ottamista, sillä Roteas-valmisteen vaikutus saattaa heikentyä. Lääkäri päättää, hoidetaanko sinua Roteas-valmisteella ja tuleeko tilaasi tarkkailla.

Raskaus ja imetys

Älä ota Roteas-valmistetta, jos olet raskaana tai imetät. Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisyä Roteas-hoidon aikana. Jos tulet raskaaksi Roteas-hoidon aikana, kerro heti lääkärille. Lääkäri päättää, kuinka hoitoasi jatketaan.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Roteas-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

3. Miten Roteas-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Suositteltu annos on yksi **60 mg:n** tabletti kerran päivässä.

- **Jos sairastat munuaisten vajaatoimintaa**, lääkäri saattaa pienentää annoksen yhteen **30 mg:n** tablettiin kerran päivässä.
- **Jos painosi on 60 kg tai vähemmän**, suositeltu annos on yksi **30 mg:n** tabletti kerran päivässä.
- **Jos lääkäri on määrännyt sinulle P-gp:n estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä** (siklosporiinia, dronedaronia, erytromysiiniä tai ketokonatsolia), suositeltu annos on yksi **30 mg:n** tabletti kerran päivässä.

Miten tabletit otetaan

Niele tabletit mieluiten veden kanssa.

Roteas-valmiste voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jos sinun on vaikea niellä tablettia kokonaisena, keskustele lääkärin kanssa muista tavoista ottaa Roteas-valmiste. Tabletti voidaan murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen juuri ennen sen ottamista. Tarvittaessa lääkäri voi myös antaa murskatun Roteas-tabletin sinulle nenän kautta asetettavan ruokintaletkun (nenä-mahaletkun) tai suoraan mahaan asetettavan ruokintaletkun avulla.

Lääkäri saattaa vaihtaa antikoagulanttihoitoasi seuraavasti:

Vaihto K-vitamiinin estäjistä (esim. varfariinista) Roteas-valmisteeseen

Lopeta K-vitamiinin estäjän (esim. varfariinin) ottaminen. Lääkäri määrää sinulle verikokeita ja neuvoa, milloin aloitat Roteas-valmisteen ottamisen.

Vaihto muista suun kautta otettavista antikoagulanteista kuin K-vitamiinin estäjistä (dabigatraani, rivaroksabaani tai apiksabaani) Roteas-valmisteeseen

Lopeta edellisen lääkkeen (dabigatranin, rivaroksabaanin tai apiksabaanin) ottaminen, ja aloita Roteas-valmisteen ottaminen seuraavan annoksen ottamisaikaan.

Vaihto parenteraalisista (muuten kuin suun kautta otettavista) antikoagulanteista (esim. hepariinista) Roteas-valmisteeseen

Lopeta edellisen antikoagulantin (esim. hepariinin) ottaminen, ja aloita Roteas-valmisteen ottaminen seuraavan annoksen ottamisaikaan.

Vaihto Roteas-valmisteesta K-vitamiinin estäjiin (esim. varfariiniin)

Jos parhaillaan otat **60 mg Roteas-valmistetta**:

Lääkäri neuvoo sinua pienentämään Roteas-annostasi 30 mg:n tablettiin kerran päivässä ja ottamaan sen yhdessä K-vitamiinin estäjän (esim. varfariinin) kanssa. Lääkäri määrää sinulle verikokeita ja neuvoo, milloin lopetat Roteas-valmisteen ottamisen.

Jos parhaillaan otat **30 mg Roteas-valmistetta (pienennetty annos)**:

Lääkäri neuvoo sinua pienentämään Roteas-annostasi 15 mg:n tablettiin kerran päivässä ja ottamaan sen yhdessä K-vitamiinin estäjän (esim. varfariinin) kanssa. Lääkäri määrää sinulle verikokeita ja neuvoo, milloin lopetat Roteas-valmisteen ottamisen.

Vaihto Roteas-valmisteesta muihin suun kautta otettaviin antikoagulantteihin kuin K-vitamiinin estäjiin (dabigatraani, rivaroksabaani tai apiksabaani)

Lopeta Roteas-valmisteen ottaminen, ja aloita muun suun kautta otettavan antikoagulantin kuin K-vitamiinin estäjän (dabigatranin, rivaroksabaanin tai apiksabaanin) ottaminen seuraavan Roteas-annoksen ottamisaikaan.

Vaihto Roteas-valmisteesta parenteraalisiin (muuten kuin suun kautta otettaviin) antikoagulantteihin (esim. hepariiniin)

Lopeta Roteas-valmisteen ottaminen, ja aloita parenteraalisen antikoagulantin (esim. hepariinin) ottaminen seuraavan Roteas-annoksen ottamisaikaan.

Potilaat, joille tehdään rytminsiirto (kardioversio):

Jos poikkeava sydämen rytmisi joudutaan palauttamaan normaaliksi kardioversioksi kutsutun toimenpiteen avulla, ota Roteas-valmistetta lääkärin määrääminä ajankohtina verihyytymien estämiseksi aivoverisuonissa ja kehosi muissa verisuonissa.

Jos otat enemmän Roteas-valmistetta kuin sinun pitäisi

Kerro heti lääkärille, jos olet ottanut liian monta Roteas-tablettia.

Jos otat Roteas-valmistetta suositeltua enemmän, verenvuotoriskisi saattaa kasvaa.

Jos unohdat ottaa Roteas-valmistetta

Ota unohtunut tabletti välittömästi ja jatka sen jälkeen päivittäisen tabletin ottamista normaalisti seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta samana päivänä korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Roteas-valmisteen oton

Älä lopeta Roteas-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa, sillä Roteas hoitaa ja ehkäisee vakavia sairaustiloja.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kuten muut samankaltaiset (veren hyytymistä vähentävät) lääkkeet, Roteas saattaa aiheuttaa jopa hengenvaarallista verenvuotoa. Verenvuoto saattaa joissakin tapauksissa olla huomaamatonta.

Jos havaitset verenvuotoa, joka ei lopu itsestään, tai sinulla ilmenee liiallisen verenvuodon oireita (poikkeuksellista voimattomuutta, väsymystä, kalpeutta, huimausta, päänsärkyä tai selittämätöntä turvotusta), ota heti yhteys lääkäriin.

Lääkäri saattaa seurata tilaasi tarkemmin tai vaihtaa lääkettäsi.

Mahdollisten haittavaikutusten luettelo:

Yleiset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- mahakipu
- poikkeavat maksa-arvot
- verenvuoto ihosta tai ihon alla
- anemia (punasolujen vähäinen määrä)
- nenäverenvuoto
- emätinverenvuoto
- ihottuma
- suolistoverenvuoto
- verenvuoto suusta ja/tai kurkusta
- verivirtsaisuus
- verenvuoto pistovamman jälkeen
- mahaverenvuoto
- huimaus
- pahoinvointi
- päänsärky
- kutina.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta)

- silmien verenvuoto
- verenvuoto leikkaushaavasta leikkauksen jälkeen
- veriset yskökset
- aivoverenvuoto
- muun tyyppiset verenvuodot
- veren verihiutaleiden määrän väheneminen (mikä saattaa vaikuttaa veren hyytymiseen)
- allerginen reaktio
- nokkosihottuma.

Harvinaiset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

- verenvuoto lihaksissa
- verenvuoto nivelissä
- verenvuoto vatsaontelossa
- verenvuoto sydämessä
- kallonsisäinen verenvuoto
- verenvuoto kirurgisen toimenpiteen jälkeen
- allerginen sokki
- allergisesta reaktiosta johtuva turvotus missä tahansa kehon osassa.

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- verenvuoto munuaisissa, johon voi joskus liittyä verivirtsaisuutta ja joka aiheuttaa munuaisten toimintahäiriön (antikoagulanttiin liittyvä nefropatia).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Roteas-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksissa tai pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Roteas sisältää

- Vaikuttava aine on edoksabaani (tosilaattina).

Roteas 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 15 mg edoksabaania (tosilaattina).

Roteas 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 30 mg edoksabaania (tosilaattina).

Roteas 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 60 mg edoksabaania (tosilaattina).

- Muut aineet ovat:

Roteas 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin: mannitoli (E421), esigelatinoitu tärkkelys, krospovidoni (E1202), hydroksiipropyyliselluloosa (E463), magnesiumstearaatti (E470b).

Kalvopäällyste: hypromelloosi (E464), makrogoli (8000), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), karnaubavaha, punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172).

Roteas 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin: mannitoli (E421), esigelatinoitu tärkkelys, krospovidoni (E1202), hydroksiipropyyliselluloosa (E463), magnesiumstearaatti (E470b).

Kalvopäällyste: hypromelloosi (E464), makrogoli (8000), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), karnaubavaha, punainen rautaoksidi (E172).

Roteas 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin: mannitoli (E421), esigelatinoitu tärkkelys, krospovidoni (E1202), hydroksiipropyyliselluloosa (E463), magnesiumstearaatti (E470b).

Kalvopäällyste: hypromelloosi (E464), makrogoli (8000), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b),

karnaubavaha, keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Roteas 15 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja, pyöreitä (halkaisijaltaan 6,7 mm) ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”DSC L15”.

Ne ovat saatavana läpipainopakkauksissa 10 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä rasioissa tai kerta-annosläpipainopakkauksissa 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä rasioissa.

Roteas 30 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä (halkaisijaltaan 8,5 mm) ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”DSC L30”.

Ne ovat saatavana läpipainopakkauksissa 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä rasioissa tai kerta-annosläpipainopakkauksissa 10 x 1, 50 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä rasioissa tai 90 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä pulloissa.

Roteas 60 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, pyöreitä (halkaisijaltaan 10,5 mm) ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”DSC L60”.

Ne ovat saatavana läpipainopakkauksissa 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä rasioissa tai kerta-annosläpipainopakkauksissa 10 x 1, 50 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä rasioissa tai 90 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä pulloissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksa

Valmistaja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Lietuva

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини
България” ЕООД
тел.: +359 2 454 0950

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Česká republika

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Magyarország

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Danmark

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel.: +49-(0) 89 7808 0

Malta

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

Κύπρος

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

Latvija

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

Sverige

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.