

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Roteas 15 mg apvalkotās tabletes
Roteas 30 mg apvalkotās tabletes
Roteas 60 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Roteas 15 mg apvalkotās tabletes

Katra 15 mg apvalkotā tablete satur 15 mg edoksabāna (edoxaban) (tosilāta veidā).

Roteas 30 mg apvalkotās tabletes

Katra 30 mg apvalkotā tablete satur 30 mg edoksabāna (edoxaban) (tosilāta veidā).

Roteas 60 mg apvalkotās tabletes

Katra 60 mg apvalkotā tablete satur 60 mg edoksabāna (edoxaban) (tosilāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Roteas 15 mg apvalkotās tabletes

Oranžas, apaļas apvalkotās tabletes (diametrs 6,7 mm) ar iespiestu uzrakstu "DSC L15".

Roteas 30 mg apvalkotās tabletes

Rozā, apaļas apvalkotās tabletes (diametrs 8,5 mm) ar iespiestu uzrakstu "DSC L30".

Roteas 60 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, apaļas apvalkotās tabletes (diametrs 10,5 mm) ar iespiestu uzrakstu "DSC L60".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Roteas ir paredzēts insulta un sistēmiskas embolijas profilaksei pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāras izcelsmes priekškambaru mirgošanu (NVPM) un vienu vai vairākiem riska faktoriem, tādiem kā sastrēguma sirds mazspēja, hipertensija, vecums ≥ 75 gadi, cukura diabēts, insults vai tranzitora išēmiska lēkme (TIL) anamnēzē.

Roteas ir paredzēts dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) ārstēšanai un recidivējošas DVT un PE profilaksei pieaugušajiem (informāciju par hemodinamiski nestabiliem PE pacientiem skatīt 4.4. apakšpunktā).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse

Ieteicamā deva ir 60 mg edoksabāna vienreiz dienā.

Edoksabāna terapija NVPM pacientiem jāturpina ilgstoši.

DVT ārstēšana, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE (VTE) profilakse

Ieteicamā deva ir 60 mg edoksabāna vienreiz dienā pēc sākotnēji parenterāli lietota antikoagulanta vismaz 5 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Edoksabānu un sākotnēji parenterāli lietotu antikoagulantu nedrīkst ievadīt vienlaikus.

Terapijas ilgums DVT un PE (venozās trombembolijas (VTE)) ārstēšanai un recidivējošas VTE profilaksei jāizvēlas individuāli pēc rūpīgas ārstēšanas ieguvumu un asiņošanas riska izvērtēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Īslaicīgu terapiju (vismaz 3 mēneši) piemēro pārejošu riska faktoru gadījumā (piemēram, nesena ķirurģiska operācija, trauma, imobilizācija), un ilgstošāku terapiju piemēro pastāvīgu riska faktoru vai idiopātiskas DVT vai PE gadījumā.

NVPM un VTE gadījumā ieteicamā deva ir 30 mg edoksabāna vienreiz dienā pacientiem, kam ir vismaz viens no tālāk norādītajiem klīniskajiem faktoriem.

- Vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss (CrCl) 15–50 ml/min).
- Maza ķermeņa masa ≤ 60 kg.
- P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru – ciklosporīna, dronedarona, eritromicīna vai ketokonazola – vienlaicīga lietošana.

1. tabula. Devu pārskats NVPM un VTE (DVT un PE) gadījumā

Devu pārskata norādījumi		
Ieteicamā deva		60 mg edoksabāna vienreiz dienā
Ieteikumi par devu pacientiem ar vismaz vienu no šiem klīniskajiem faktoriem		
Nieru darbības traucējumi	<i>Vidēji smagi vai smagi (CrCl 15–50 ml/min)</i>	30 mg edoksabāna vienreiz dienā
Maza ķermeņa masa	≤ 60 kg	
P-gp inhibitori	<i>Ciklosporīns, dronedarons, eritromicīns vai ketokonazols</i>	

Izlaista deva

Ja edoksabāna devas lietošana tiek izlaista, deva jālieto nekavējoties un tad nākamajā dienā jāturpina lietot parastā zāļu deva vienu reizi dienā atbilstoši ieteikumiem. Pacients vienā dienā nedrīkst lietot dubultu parakstīto devu, lai aizstātu izlaisto devu.

Lietoto zāļu maiņa uz edoksabānu un no edoksabāna

Pacientiem ar NVPM un VTE svarīga ir nepārtraukta antikoagulantu terapija. Iespējamās situācijas, kad nepieciešama antikoagulantu terapijas maiņa (2. tabula).

2. tabula. Antikoagulantu terapijas maiņa NVPM un VTE (DVT un PE) gadījumā

Lietoto zāļu maiņa uz edoksabānu		
No	Uz	Ieteikums
K vitamīna antagonists (KVA)	Edoksabāns	KVA lietošanu pārtrauc un sāk lietot edoksabānu, kad starptautiskais standartizētais koeficients (<i>international normalised ratio – INR</i>) ir $\leq 2,5$.
Iekšķīgi lietojami antikoagulanti, izņemot KVA • Dabigatrāns • Rivaroksabāns • Apiksabāns	Edoksabāns	Dabigatrāna, rivaroksabāna vai apiksbāna lietošanu pārtrauc un nākamās iekšķīgi lietojamā antikoagulanta devas paredzētajā laikā sāk lietot edoksabānu (skatīt 5.1. apakšpunktu).
Parenterāli ievadāmi antikoagulanti	Edoksabāns	Šīs zāles nedrīkst lietot vienlaikus. Subkutāni ievadāms antikoagulants (t. i., mazmolekulārais heparīns (MMH), fondaparīnukss): Subkutāni ievadāmā antikoagulanta lietošanu pārtrauc un nākamās plānotās subkutāni ievadāmā antikoagulanta devas paredzētajā laikā sāk lietot edoksabānu.
		Intravenozi ievadāms nefrakcionētais heparīns (NFH): Pārtrauc infūziju un pēc 4 stundām sāk lietot edoksabānu.

Edoksabāna maiņa uz citām zālēm		
No	Uz	Ieteikums
Edoksabāns	KVA	Laikā, kad pāriet no edoksabāna lietošanas uz KVA, antikoagulantu iedarbība var būt nepietiekama. Ik reizi, pārejot uz cita antikoagulanta lietošanu, jānodrošina nepārtraukta piemērota terapija ar antikoagulantiem. <i>Iekšķīgas lietošanas izvēle.</i> Pacientiem, kas pašlaik lieto 60 mg devu, paraksta edoksabāna 30 mg devu vienreiz dienā kopā ar piemērotu KVA devu. Pacientiem, kas pašlaik lieto 30 mg devu (jo viņiem ir vismaz viens no šādiem klīniskajiem faktoriem: vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi (CrCl 15–50 ml/min), maza ķermeņa masa vai zāles lieto kopā ar noteiktiem P-gp inhibitoriem), paraksta edoksabāna devu 15 mg vienreiz dienā kopā ar piemērotu KVA devu. Pacientiem nav jālieto KVA piesātinošā deva ar mērķi ātri sasniegt stabilu INR no 2 līdz 3. Ir ieteicams ņemt vērā KVA uzturošo devu un to, vai pacients iepriekš lietoja kādu KVA, vai izmantot spēkā esošo KVA terapijas algoritmu, kas orientēts uz INR, saskaņā ar vietējo praksi. Tiklīdz sasniegts $INR \geq 2,0$, edoksabāna lietošana jāpārtrauc. Lielākajai daļai pacientu (85%) $INR \geq 2,0$ jāspēj sasniegt 14 dienās, vienlaicīgi lietojot edoksabānu un KVA. Pēc 14 dienām edoksabāna lietošanu ieteicams pārtraukt un turpināt KVA titrēšanu, līdz sasniegts INR starp 2 un 3. Ir ieteicams, ka pirmajās 14 vienlaicīgas terapijas dienās INR tiek mērīts vismaz 3 reizes tieši pirms edoksabāna dienas devas lietošanas, lai mazinātu edoksabāna ietekmi uz INR mērījumiem. Edoksabāna un KVA vienlaicīga lietošana pēc edoksabāna devas var INR palielināt par 46%. <i>Parenterālas lietošanas izvēle.</i> Pārtrauc lietot edoksabānu un nākamās paredzētās edoksabāna devas laikā lieto parenterāli ievadāmu antikoagulantu un KVA. Kad sasniegts stabils $INR \geq 2,0$, jāpārtrauc lietot parenterāli ievadāmais antikoagulants un jāturpina lietot KVA.
Edoksabāns	Iekšķīgi lietojami antikoagulanti, izņemot KVA	Pārtrauc lietot edoksabānu un nākamās paredzētās edoksabāna devas laikā sāk lietot ne-KVA antikoagulantu.

Edoksabāna maiņa uz citām zālēm		
No	Uz	Ieteikums
Edoksabāns	Parenterāli ievadāmi antikoagulanti	Šīs zāles nedrīkst lietot vienlaikus. Pārtrauc lietot edoksabānu un nākamās paredzētās edoksabāna devas laikā sāk lietot parenterāli ievadāmu antikoagulantu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāsamazina (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pirms edoksabāna terapijas uzsākšanas visiem pacientiem ir jānovērtē nieru darbība, aprēķinot CrCl, lai izslēgtu pacientus ar nieru slimību terminālā stadijā (t. i., CrCl <15 ml/min), lai lietotu pareizu edoksabāna devu pacientiem ar CrCl 15–50 ml/min (30 mg reizi dienā) un CrCl >50 ml/min (60 mg reizi dienā), kā arī lai izlemtu par edoksabāna lietošanu pacientiem ar paaugstinātu CrCl (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbība ir jānovērtē arī, ja terapijas laikā rodas aizdomas par izmaiņām nieru darbībā (t. i., hipovolēmija, dehidratācija, kā arī gadījumā, ja vienlaicīgi lieto noteiktas zāles).

Nieru darbības (CrCl ml/min) novērtēšanai izmantotā metode edoksabāna klīniskās izstrādes laikā bija Kokrofta-Golta (*Cockcroft-Gault* metode). Formula ir šāda:

- kreatinīnam μmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{vecums [gados]}) \times \text{masa [kg]} (\times 0,85 \text{ sievietēm})}{\text{kreatinīna līmenis serumā [μmol/l]}}$$

- kreatinīnam mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{vecums [gados]}) \times \text{masa [kg]} (\times 0,85 \text{ sievietēm})}{72 \times \text{kreatinīna līmenis serumā [mg/dl]}}$$

Šī metode ir ieteicama, novērtējot pacientu CrCl pirms terapijas ar edoksabānu un tās laikā.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCl >50–80 ml/min) ieteicamā deva ir 60 mg edoksabāna vienreiz dienā.

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl 15–50 ml/min) ieteicamā deva ir 30 mg edoksabāna vienreiz dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar terminālu nieru mazspēju (TNM) (CrCl <15 ml/min) vai kam veic dialīzi, edoksabānu lietot nav ieteicams (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Edoksabāns ir kontrindicēts pacientiem ar aknu slimību, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem edoksabāna lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicamā deva ir 60 mg edoksabāna vienreiz dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem edoksabāns jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar paaugstinātiem aknu enzīmu (alanīnaminotransferāze (ALT) vai aspartātaminotransferāze (AST) $>2 \times$ normas augšējā robeža (ULN)) vai kopējā bilirubīna $\geq 1,5 \times$ ULN rādītājiem tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tāpēc šajā populācijā edoksabāns jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pirms edoksabāna izvēles ārstēšanai jāpārbauda aknu funkciju rādītāji.

Ķermeņa masa

Pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 60 kg ieteicamā deva ir 30 mg edoksabāna vienreiz dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dzimums

Deva nav jāsamazina (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Roteas lietošana vienlaikus ar P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem

Pacientiem, kas vienlaikus lieto Roteas un P-gp inhibitorus ciklosporīnu, dronedaronu, eritromicīnu vai ketokonazolu, ieteicamā deva ir 30 mg Roteas vienreiz dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaikus lietojot amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu, deva nav jāsamazina (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Roteas lietošana kopā ar citiem P-gp inhibitoriem, tostarp HIV proteāzes inhibitoriem, nav pētīta.

Pacienti, kam paredzēta kardioversija

Roteas lietošanu var sākt vai turpināt pacientiem, kam, iespējams, vajadzīga kardioversija.

Transezofageālas ehokardiogrammas (TEE) vadītas kardioversijas gadījumā pacientiem, kas iepriekš nav ārstēti ar antikoagulantiem, Roteas lietošana jāsāk vismaz 2 stundas pirms kardioversijas, lai nodrošinātu adekvātu antikoagulāciju (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Kardioversija jāveic ne vēlāk kā 12 stundas pēc Roteas devas lietošanas procedūras dienā.

Visiem pacientiem, kam paredzēta kardioversija: pirms kardioversijas jālūdz apstiprinājums, ka pacients Roteas lietojis pēc norādījumiem. Lēmumiem par ārstēšanas sākšanu un ilgumu jāatbilst vispārpieņemtajām vadlīnijām par antikoagulantu lietošanu pacientiem, kam paredzēta kardioversija.

Pediatriskā populācija

Edoksabānu nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam ar apstiprinātu VTE (PE un/vai DVT) notikumu, jo efektivitāte nav pierādīta. Pieejamie dati VTE pacientiem ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Edoksabānu var lietot ēdienreizes laikā vai tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kas nespēj norīt veselas tabletes, Roteas tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni, un tūlīt lietot iekšķīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Roteas tabletes arī var sasmalcināt un suspendēt nelielā daudzumā ūdens, un tūlīt ievadīt caur nazogastrālo zondi vai gastrālo barošanas zondi, kura pēc tam ir jāizskalo ar ūdeni (skatīt 5.2. apakšpunktu). Sasmalcinātas Roteas tabletes ūdenī un ābolu biezenī ir stabilas līdz 4 stundām.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Klīniski nozīmīga aktīva asiņošana.

Aknu slimība, kas saistīta ar koagulopātiju un klīniski nozīmīgu asiņošanas risku.

Brūce vai stāvoklis, ja uzskatāms, ka tie rada būtisku smagas asiņošanas risku. Tie var būt esoša vai nesen bijusi kuņģa un zarnu trakta čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi ar paaugstinātu asiņošanas risku,

nesena galvas vai muguras smadzeņu trauma, nesena smadzeņu, muguras smadzeņu vai acs ķirurģiska operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, pierādīta vai iespējama barības vada vēnu varikoze, arteriovenozas malformācijas, asinsvadu aneirismas vai smagas intraspinalas vai intracerebrālas asinsvadu anomālijas.

Nekontrolēta smaga hipertensija.

Vienlaicīga ārstēšana ar kādu citu antikoagulantu, piemēram, NFH, MMH (enoksaparīnu, dalteparīnu u. tml.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnuksu u. tml.), iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem (varfarīnu, dabigatrāna eteksilātu, rivaroksabānu, apiksabānu u. tml.), izņemot īpašos gadījumos, kad tiek mainīta iekšķīgi lietojamu antikoagulantu terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu) vai kad NFH tiek lietots devās, kas nepieciešamas centrālā venozā vai arteriālā katetra caurejamības nodrošināšanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Edoksabānu 15 mg nav paredzēts lietot kā monoterapiju, jo tad var mazināties efektivitāte. Tas paredzēts tikai laikā, kamēr pāriet no edoksabāna 30 mg lietošanas (pacienti ar vienu vai vairākiem klīniskiem faktoriem, kas pastiprina iedarbību; skatīt 1. tabulu) uz KVA kopā ar piemērotu KVA devu (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Asiņošanas risks

Edoksabāns paaugstina asiņošanas risku un var izraisīt smagu, iespējami letālu asiņošanu. Ieteicams edoksabānu līdzīgi citiem antikoagulantiem īpaši uzmanīgi lietot pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku. Edoksabāna lietošana jāpārtrauc, ja sākas smaga asiņošana (skatīt 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (piemēram, deguna, kuņģa un zarnu trakta, uroģenitāla) un anēmija biežāk tika novērota ilgstošas edoksabāna terapijas laikā, salīdzinot ar KVA terapiju. Tādējādi tiek atzīts, ka papildus atbilstošai klīniskai novērošanai hemoglobīna/hematokrīta laboratorijas testi var būt lietderīgi, lai noteiktu slēptu asiņošanu.

Dažām pacientu apakšgrupām, kā tas sīkāk aprakstīts turpmāk, ir palielināts asiņošanas risks. Šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu asiņošanas un anēmijas pazīmes un simptomus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Neizskaidrojamam hemoglobīna līmeņa vai asinsspiediena pazeminājumam jākalpo par norādi, ka jāmeklē asiņošanas vieta.

Edoksabāna antikoagulanta iedarbība nav precīzi kontrolējama ar standarta laboratorijas testiem. Edoksabānam specifisks pretējas antikoagulācijas iedarbības līdzeklis nav pieejams (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Hemodialīze nozīmīgi neietekmē edoksabāna klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Edoksabāna un acetilsalicilskābes (ASS) vienlaicīga lietošana gados vecākiem pacientiem jālieto piesardzīgi, jo ir potenciāli lielāks asiņošanas risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Plazmas laukums zem līknes (AUC) pacientiem ar viegliem ($\text{CrCl} > 50\text{--}80\text{ ml/min}$), vidēji smagiem ($\text{CrCl} 30\text{--}50\text{ ml/min}$) un smagiem ($\text{CrCl} < 30\text{ ml/min}$, bet netiek veikta dialīze) nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 32%, 74% un 72% lielāks nekā pacientiem ar normālu nieru darbību (informāciju par devu samazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā).

Pacientiem ar terminālu nieru mazspēju vai kam veic dialīzi, Roteas nav ieteicams (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbība NVPM gadījumā

Tika novērots, ka, salīdzinot ar labi kontrolētu varfarīna terapiju, edoksabāna efektivitāte, palielinoties CrCl, samazinājās (skatīt 5.1. apakšpunktu, pētījums “ENGAGE AF-TIMI 48” un papildu dati no pētījuma “E314” un “ETNA-AF”).

Edoksabāns pacientiem ar NVPM un augstu CrCl ir jālieto tikai pēc rūpīgas individuālas trombembolijas un asiņošanas riska izvērtēšanas.

Nieru darbības novērtēšana: CrCl ir jākontrolē visiem pacientiem terapijas sākumā un pēc tam, kad klīniski indicēts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem edoksabāns nav ieteicams (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem edoksabāns jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar paaugstinātiem aknu enzīmu (ALT/AST $>2 \times$ ULN) vai kopējā bilirubīna $\geq 1,5 \times$ ULN rādītājiem tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tāpēc šajā populācijā edoksabāns jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pirms edoksabāna lietošanas uzsākšanas jāpārbauda aknu funkciju rādītāji.

Pacientiem pēc ārstēšanas ar edoksabānu 1 gadu ieteicama periodiska aknu funkciju kontrole.

Zāļu lietošanas pārtraukšana ķirurģisku operāciju un citu manipulāciju gadījumā

Ja antikoagulantu terapija jāpārtrauc, lai mazinātu asiņošanas risku ķirurģisku vai citu procedūru gadījumā, edoksabāna lietošana jāpārtrauc iespējami drīzāk un, ieteicams, vismaz 24 stundas pirms procedūras.

Lemjot par to, vai procedūra jāatliek, līdz būs pagājušas 24 stundas pēc pēdējās edoksabāna devas, jāizvērtē palielinātais asiņošanas risks attiecībā pret manipulācijas neatliekamību. Edoksabāna lietošana jāatsāk pēc iespējas ātrāk pēc ķirurģiskās vai citas procedūras, tiklīdz ir nodrošināta pietiekoša hemostāze, ņemot vērā, ka laiks līdz edoksabāna antikoagulanta terapeitiskās iedarbības sākumam ir 1–2 stundas. Ja ķirurģiskās manipulācijas laikā vai pēc tās iekšķīgi lietojamās zāles nevar lietot, jāapsver parenterāla antikoagulanta ievadīšana un pēc tam jāpāriet uz iekšķīgu edoksabāna lietošanu vienreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm, kas ietekmē hemostāzi

Hemostāzi ietekmējošu zāļu vienlaicīga lietošana var paaugstināt asiņošanas risku. Tās ir, piemēram, ASS, P2Y₁₂ trombocītu inhibitori, citi antitrombotiskie līdzekļi, fibrinolītiskie līdzekļi, selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSRI) vai serotonīna–norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNRI) un pastāvīgi lietojami nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Protezēti sirds vārstuļi un vidēji smaga līdz smaga mitrāla stenoze

Edoksabāns nav pētīts pacientiem ar mehāniskiem sirds vārstuļiem, pacientiem pirmajos 3 mēnešos pēc sirds vārstuļa bioprotēzes implantācijas, ar priekškambaru mirgošanu vai bez tās, kā arī pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu mitrālu stenozi. Tāpēc šiem pacientiem edoksabānu nav ieteicams lietot.

Hemodinamiski nestabili PE pacienti vai pacienti, kam nepieciešama trombolīze vai plaušu embolektomija

Edoksabāns nav ieteicams kā alternatīva NFH pacientiem ar plaušu emboliju, kas ir hemodinamiski nestabili vai kam var veikt trombolīzi vai plaušu embolektomiju, jo edoksabāna drošums un efektivitāte šādās klīniskās situācijās nav pierādīta.

Pacienti ar aktīvu vēzi

Edoksabāna efektivitāte un drošums VTE ārstēšanā un/vai profilaksē pacientiem ar aktīvu vēzi nav noteikts.

Pacienti ar antifosfolipīdu sindromu

Tiešas darbības perorālie antikoagulanti (direct acting oral anticoagulants – DOAC), ieskaitot edoksabānu, nav ieteicami pacientiem, kuriem anamnēzē ir tromboze un kuriem ir diagnosticēts antifosfolipīdu sindroms. Īpaši pacientiem, kuri ir trīskārši pozitīvi (gan uz lupus antikoagulantiem, gan antikardiolipīna antivielām, gan arī uz anti-bēta-2-glikoproteīna I antivielām), ārstēšana ar DOAC var būt saistīta ar paaugstinātu recidivējošu trombozes gadījumu skaitu salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistu terapiju.

Laboratoriskie koagulācijas rādītāji

Lai gan edoksabāna terapijas gadījumā nav nepieciešama regulāra kontrole, ietekmi uz antikoagulāciju var novērtēt, izmantojot kalibrētu kvantitatīvu anti-Xa faktora (anti-FXa) testu, kas var palīdzēt klīnisku lēmumu pieņemšanā noteiktās situācijās, piemēram, pārdozēšanas vai akūtas ķirurģiskas operācijas gadījumā (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

Edoksabāns, inhibējot Xa faktoru (FXa), paildzina standarta recēšanas testu rezultātus, piemēram, protrombīna laiku (PL), INR un aktivētā parciālā tromboplastīna laiku (aPTL). Tomēr, lietojot plānoto terapeitisko devu, izmaiņas šajos asinsreces testos ir nelielas un tām raksturīga augstas pakāpes variabilitāte, tāpēc tās nav noderīgas edoksabāna antikoagulantā iedarbības kontrolei.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Edoksabāns uzsūcas galvenokārt kuņģa un zarnu trakta (KZT) augšējā daļā. Tāpēc zāles vai slimības, kas pastiprina kuņģa iztukšošanos un zarnu motilitāti, var mazināt edoksabāna šķīšanu un uzsūkšanos.

P-gp inhibitori

Edoksabāns ir izplūdes transportvielas P-gp substrāts. Farmakokinētikas (FK) pētījumos edoksabāna lietošana vienlaikus ar P-gp inhibitoriem ciklosporīnu, dronedaronu, eritromicīnu, ketokonazolu, hinidīnu vai verapamilu paaugstināja edoksabāna koncentrāciju plazmā. Lai edoksabānu varētu lietot vienlaikus ar ciklosporīnu, dronedaronu, eritromicīnu vai ketokonazolu, deva jāsamazina līdz 30 mg vienreiz dienā. Lai edoksabānu varētu lietot vienlaikus ar hinidīnu, verapamilu vai amiodaronu, deva nav jāsamazina – to pamato klīniskie dati (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Edoksabāna lietošana kopā ar citiem P-gp inhibitoriem, tostarp cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) proteāzes inhibitoriem, nav pētīta.

Ja vienlaikus lieto tālāk norādītos P-gp inhibitorus, jālieto edoksabāns 30 mg vienreiz dienā.

- *Ciklosporīns*. Vienlaikus lietota viena ciklosporīna 500 mg deva un viena edoksabāna 60 mg deva edoksabāna AUC un maksimālo koncentrāciju serumā (C_{max}) palielināja attiecīgi par 73% un 74%.
- *Dronedārns*. Dronedārns 400 mg divreiz dienā 7 dienas un vienlaikus lietota viena edoksabāna 60 mg deva 5. dienā edoksabāna AUC un C_{max} palielināja attiecīgi par 85% un 46%.
- *Eritromicīns*. Eritromicīns 500 mg četras reizes dienā 8 dienas un vienlaikus lietota viena edoksabāna 60 mg deva 7. dienā edoksabāna AUC un C_{max} palielināja attiecīgi par 85% un 68%.
- *Ketokonazols*. Ketokonazols 400 mg vienreiz dienā 7 dienas un vienlaikus lietota viena edoksabāna 60 mg deva 4. dienā edoksabāna AUC un C_{max} palielināja attiecīgi par 87% un 89%.

Ja vienlaikus lieto tālāk norādītos P-gp inhibitorus, ieteicams lietot edoksabānu 60 mg vienreiz dienā.

- *Hinidīns*. Hinidīns 300 mg vienreiz dienā 1. un 4. dienā un trīsreiz dienā 2. un 3. dienā un vienlaikus lietota viena edoksabāna 60 mg deva 3. dienā edoksabāna AUC 24 stundu periodā palielināja par 77% un C_{max} paaugstināja par 85%.
- *Verapamils*. Verapamils 240 mg vienreiz dienā 11 dienas un vienlaikus lietota viena edoksabāna 60 mg deva 10. dienā edoksabāna AUC un C_{max} palielināja par apmēram 53%.
- *Amiodarons*. Vienlaikus lietots amiodarons 400 mg vienreiz dienā un edoksabāns 60 mg vienreiz dienā AUC palielināja par 40%, bet C_{max} – par 66%. To neuzskatīja par klīniski nozīmīgu. Pētījumā „ENGAGE AF-TIMI 48” par NVPM iegūtie efektivitātes un drošuma rādītāji bija līdzīgi gan pacientiem, kas vienlaikus lietoja amiodaronu, gan pacientiem, kas to nelietoja.
- *Klaritromicīns*. Vienlaikus lietots klaritromicīns (500 mg divreiz dienā) 10 dienas un vienreizēja 60 mg edoksabāna deva 9. dienā palielināja edoksabāna AUC un C_{max} attiecīgi par apmēram 53% un 27%.

P-gp induktori

Edoksabāna vienlaicīga lietošana ar P-gp inducētāju rifampicīnu izraisīja edoksabāna vidējās AUC vērtības samazināšanos un eliminācijas pusperioda saīsināšanos, kā arī iespējamu farmakodinamiskās iedarbības samazināšanos. Edoksabāna vienlaicīga lietošana ar citiem P-gp inducētājiem (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli (*Hypericum perforatum*)) var izraisīt edoksabāna koncentrācijas samazināšanos plazmā. Edoksabāns jālieto piesardzīgi, ja to izmanto kopā ar P-gp induktoriem.

P-gp substrāti

Digoksīns

Edoksabāns 60 mg vienreiz dienā no 1. līdz 14. dienai un vienlaikus lietotas vairākas dienas devas digoksīna 0,25 mg divreiz dienā (8. un 9. dienā) un 0,25 mg vienreiz dienā (no 10. līdz 14. dienai) edoksabāna C_{max} paaugstināja par 17%, bet ietekme uz AUC un nieru klīrensu pēc līdzsvara koncentrācijas sasniegšanas bija nenozīmīga. Pārbaudot edoksabāna ietekmi uz digoksīna farmakokinētiku, secināts, ka digoksīna C_{max} paaugstinājās par apmēram 28% un AUC – par 7%. To neuzskatīja par klīniski nozīmīgu. Deva nav jāmaina, ja edoksabānu lieto kopā ar digoksīnu.

Antikoagulanti, antiagreganti, NSPL un SSRI/SNRI

Antikoagulanti

Edoksabāna lietošana vienlaikus ar citiem antikoagulantiem ir kontrindicēta paaugstinātā asiņošanas riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

ASS

Vienlaikus lietojot ASS (100 mg vai 325 mg) un edoksabānu, asiņošanas laiks bija ilgāks nekā tad, ja lietoja tikai vienas no šīm zālēm. Vienlaikus lietojot lielu devu ASS (325 mg), edoksabāna C_{max} un AUC līdzsvara koncentrācijā paaugstinājās attiecīgi par 35% un 32%. Nav ieteicams vienlaikus pastāvīgi lietot lielu devu ASS (325 mg) un edoksabānu. Vienlaicīgai ASA lietošanai lielākā devā par 100 mg jānotiek tikai medicīniskā uzraudzībā.

Klīniskajos pētījumos bija atļauts vienlaikus lietot ASS (mazu devu ≤ 100 mg/dienā), citus antiagregantus un tienopiridīnus, kā rezultātā apmēram 2 reizes biežāk novēroja smagu asiņošanu nekā tad, ja šos līdzekļus nelietoja vienlaikus, lai gan edoksabāna un varfarīna grupās šis rādītājs bija līdzīgs (skatīt 4.4. apakšpunktu). Mazas devas ASS (≤ 100 mg) vienlaicīga lietošana neietekmēja edoksabāna maksimālo vai kopējo iedarbību ne pēc vienas devas, ne pēc līdzsvara koncentrācijas sasniegšanas. Edoksabānu var lietot vienlaikus ar mazu devu ASS (≤ 100 mg/dienā).

Trombocītu inhibitori

Pētījumā “ENGAGE AF-TIMI 48” bija atļauta vienlaicīga tienopiridīnu (piemēram, klopidoģrela) monoterapija, kā rezultātā biežāk novēroja klīniski nozīmīgu asiņošanu, lai gan, lietojot edoksabānu, asiņošanas risks bija mazāks, salīdzinot ar varfarīna lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieredze edoksabāna lietošanā kopā ar diviem antiagregantiem vai fibrinolītiskiem līdzekļiem ir ļoti ierobežota.

NSPL

Vienlaikus lietojot naproksēnu un edoksabānu, asiņošanas laiks bija ilgāks nekā tad, ja lietoja tikai vienas no šīm zālēm. Naproksēns neietekmēja edoksabāna C_{max} un AUC. Klīniskajos pētījumos, vienlaikus lietojot NSPL, biežāk novēroja klīniski nozīmīgu asiņošanu. Nav ieteicams pastāvīgi lietot NSPL kopā ar edoksabānu.

SSRI/SNRI

Tāpat kā citu antikoagulantu gadījumā, pastāv iespēja, ka pacientiem būs paaugstināts asiņošanas risks, ja šīs zāles lieto vienlaicīgi ar SSRI vai SNRI, un tas ir saistīts ar šo līdzekļu ziņoto ietekmi uz trombocītiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Edoksabāna iedarbība uz citām zālēm

Edoksabāns vienlaikus lietots digoksīna C_{max} paaugstināja par 28%; taču AUC tas neietekmēja. Edoksabāns neietekmēja hinidīna C_{max} un AUC.

Edoksabāns vienlaikus lietots verapamila C_{max} un AUC samazināja attiecīgi par 14% un 16%.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā edoksabāna terapijas laikā jāizsargās no grūtniecības.

Grūtniecība

Edoksabāna drošums un efektivitāte, lietojot grūtniecēm, nav pierādīta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamās reproduktīvās toksicitātes, būtiskā asiņošanas riska un pierādījuma, ka edoksabāns iekļūst placentā, dēļ Roteas ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Edoksabāna drošums un efektivitāte, lietojot sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, nav pierādīta. Par dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka edoksabāns izdalās pienā. Tāpēc Roteas ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāpieņem lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju /atturēties no terapijas.

Fertilitāte

Īpaši pētījumi, lai novērtētu edoksabāna lietošanas ietekmi uz cilvēka fertilitāti, nav veikti. Pētījumā par žurku tēviņu un mātišu fertilitāti ietekmi nenovēroja (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Roteas neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Edoksabāna drošuma profila pamatā ir divi 3. fāzes pētījumi (21 105 pacienti ar NVPM un 8292 pacienti ar VTE (DVT un PE)), kā arī pēcreģistrācijas pieredzes dati.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības saistībā ar edoksabāna terapiju ir deguna asiņošana (7,7%), hematūrija (6,9%) un anēmija (5,3%).

Asiņošana iespējama jebkurā vietā un var būt smaga un pat letāla (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā norādītas blakusparādības, kas novērotas divos pivotālos 3. fāzes pētījumos pacientiem ar VTE un NVPM, apvienojot abas indikācijas un nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas pēcreģistrācijas laikā. Blakusparādības sakārtotas pa MedDRA orgānu sistēmu klasēm (OSK) un pēc biežuma atbilstīgi šādam iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Blakusparādību saraksts NVPM un VTE gadījumā

Orgānu sistēmu klase	Biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Anēmija	Bieži
Trombocitopēnija	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	
Paaugstināta jutība	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti
Alerģiska tūska	Reti
Nervu sistēmas traucējumi	
Reibonis	Bieži
Galvassāpes	Bieži
Intrakraniāla asiņošana (IKA)	Retāk
Subarahnoidāls asinsizplūdums	Reti
Acu bojājumi	
Konjunktīvas/sklēras asiņošana	Retāk
Acs iekšēja asiņošana	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	
Perikarda asiņošana	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Cita veida asiņošana	Retāk

Orgānu sistēmu klase	Biežums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Deguna asiņošana	Bieži
Asinsspļaušana	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Sāpes vēderā	Bieži
Asiņošana kuņģa un zarnu trakta apakšējā daļā	Bieži
Asiņošana kuņģa un zarnu trakta augšējā daļā	Bieži
Mutes/rīkles asiņošana	Bieži
Slikta dūša	Bieži
Retroperitoneāla asiņošana	Reti
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	Bieži
Paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis	Bieži
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Retāk
Paaugstināts transamināžu līmenis	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ādas mīksto audu asiņošana	Bieži
Izsitumi	Bieži
Nieze	Bieži
Nātrene	Retāk
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Intramuskulāra asiņošana (bez muskuļu fasciālās telpas nospieduma (<i>compartment syndrome</i>))	Reti
Asiņošana locītavās	Reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Makroskopiska hematūrija/asiņošana urīnizvadkanālā	Bieži
Ar antikoagulantiem saistīta nefropātija	Nav zināms
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Maksts asiņošana ¹	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Asiņošana dūriena vietā	Bieži
Izmeklējumi	
Patoloģiski aknu darbības testa rādītāji	Bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Asiņošana ķirurģiskās procedūras vietā	Retāk
Subdurāls asinsizplūdums	Reti
Ar manipulācijām saistīta asiņošana	Reti

¹ Ziņošanas biežuma pamatā ir dati par sievietēm, kas piedalījās klīniskajos pētījumos. Par maksts asiņošanu bieži ziņoja sievietes līdz 50 gadu vecumam, bet sievietes pēc 50 gadu vecuma to novēroja retāk.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hemorāģiska anēmija

Farmakoloģiskās darbības dēļ edoksabāna lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu jebkuru audu vai orgāna slēptas vai atklātas asiņošanas risku, kas var izraisīt posthemorāģisku anēmiju. Asiņošanas pazīmes, simptomi un smagums (arī letāls iznākums) var atšķirties atkarībā no asiņošanas vietas un asiņošanas un/vai anēmijas izteiktības (skatīt 4.9. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos gļotādas asiņošana (t. i., deguna, kuņģa un zarnu trakta, uroģenitālās sistēmas asiņošana) un anēmija biežāk novērota ilgstošas edoksabāna terapijas gadījumā salīdzinājumā ar KVA terapiju. Tādējādi papildus atbilstošai klīniskai uzraudzībai varētu būt lietderīgi pēc nepieciešamības veikt laboratorisku hemoglobīna/hematokrīta noteikšanu, lai atklātu slēptu asiņošanu. Asiņošanas risks var būt palielināts noteiktām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagu nekontrolētu arteriālo hipertensiju un/vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem ārstēšanu, kas ietekmē hemostāzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Var pastiprināties un/vai pagarināties menstruālā asiņošana. Par hemorāģiskām komplikācijām var liecināt vājums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums, elpas trūkums un neizskaidrojams šoks.

Edoksabāna lietošanas laikā ziņots par labi zināmu smagas asiņošanas radītu komplikāciju, piemēram, muskuļu fasciālās telpas nospieduma sindroma (*compartment syndrome*) un nieru mazspējas, attīstību hipoperfūzijas vai ar antikoagulantiem saistītas nefropātijas dēļ. Šī iemesla dēļ, novērtējot stāvokli jebkurai pacientam, kurš saņem antikoagulantus, jāapsver asiņošanas iespēja.

Pediatrikā populācija

Edoksabāna drošums tika izvērtēts divos 3. fāzes pētījumos ("Hokusai VTE PEDIATRICS" un "ENNOBLE-ATE") pediatrikajiem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz mazāk par 18 gadiem ar VTE (286 pacienti, 145 pacienti saņēma edoksabānu) un sirds slimībām, kas rada trombotisku notikumu risku (167 pacienti, 109 pacienti saņēma edoksabānu). Kopumā drošuma profils bērniem bija līdzīgs tam, ko novēroja pieaugušajiem pacientiem (skatīt 3. tabulu). Pavisam 16,6% pediatriko pacientu, kuriem VTE ārstēja ar edoksabānu, radās nevēlamās blakusparādības.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Edoksabāna pārdozēšana var izraisīt asiņošanu. Pieredze ar pārdozēšanas gadījumiem ir ļoti ierobežota.

Nav pieejams specifisks antidots, kas novērstu edoksabāna farmakodinamisko iedarbību.

Edoksabāna pārdozēšanas gadījumā var apsvērt aktivētās ogles agrīnu lietošanu, lai samazinātu uzsūkšanos. Šo ieteikumu pamato standarta terapija zāļu pārdozēšanas gadījumā un dati, kas pieejami par līdzīgiem savienojumiem, jo aktivētās ogles lietošana, lai samazinātu edoksabāna uzsūkšanos, edoksabāna klīniskajā programmā nav īpaši pētīta.

Rīcības taktika asiņošanas gadījumā

Ja pacientam, kurš lieto edoksabānu, attīstās asiņošana, nākamās edoksabāna devas ievadīšana jāatliek vai ārstēšana jāpārtrauc atbilstoši nepieciešamībai. Edoksabāna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 10 līdz 14 stundas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rīcības taktikai jābūt individuālai atbilstoši asiņošanas smagumam un lokalizācijai. Pēc nepieciešamības var izmantot atbilstošu simptomātisku ārstēšanu, piemēram, mehānisku kompresiju (piemēram, smagas deguna asiņošanas gadījumā), ķirurģisku hemostāzi ar asiņošanu ierobežojošām procedūrām, šķidruma aizvietošanu un hemodinamikas

uzturēšanu, asins produktu (eritrocītu masas vai svaigi saldētas plazmas atkarībā no pavadošās anēmijas vai koagulopātijas) vai trombocītu transfūziju.

Ja dzīvībai bīstamu asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar tādiem pasākumiem kā transfūzija vai hemostāze, ir pierādīts, ka 4 faktoru protrombīna kompleksa koncentrāta (*prothrombin complex concentrate* – PCC) ievadīšana 50 SV/kg devā novērš edoksabāna iedarbību 30 minūtes pēc infūzijas pabeigšanas.

Apsverama arī rekombinētā faktora VIIa (r-FVIIa) izmantošana. Tomēr klīniskā pieredze šo zāļu lietošanā cilvēkiem, kas saņem edoksabānu, ir ierobežota.

Atkarībā no eksperta vietējās pieejamības smagas asiņošanas gadījumā jāapsver konsultācija pie koagulācijas speciālista.

Nav sagaidāms, ka protamīna sulfāts un K vitamīns varētu ietekmēt edoksabāna antikoagulanta aktivitāti.

Nav pieredzes par antifibrinolītisko līdzekļu (traneksāmskābes, aminokapronskābes) lietošanu cilvēkiem, kuri saņem edoksabānu. Nav ne zinātniska pamatojuma, ne pieredzes, kas liecinātu par labu sistēmiskās hemostāzes izmantošanai (desmopresīns, aprotinīns) cilvēkiem, kuri saņem edoksabānu. Sakarā ar augstu saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem edoksabānu nevar izvadīt no organisma ar dialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, tiešie Xa faktora inhibitori; ATĶ kods: B01AF03

Darbības mehānisms

Edoksabāns ir ļoti selektīvs, tiešs un atgriezenisks FXa – serīna proteāzes, kas atrodas koagulācijas kaskādes beigu kopējā ceļā, – inhibitors. Edoksabāns nomāc brīvo FXa un protrombināzes darbību. FXa inhibīcija koagulācijas kaskādē mazina trombīna veidošanos, paildzina recēšanas laiku un mazina trombu veidošanās risku.

Farmakodinamiskā iedarbība

Edoksabānam raksturīga strauja farmakodinamiskās iedarbības sākšanās 1–2 stundu laikā, kas atbilst edoksabāna maksimālajai iedarbībai (C_{max}). Ar anti-FXa analīzi noteiktā farmakodinamiskā iedarbība ir paredzama un saistīta ar edoksabāna devu un koncentrāciju. Edoksabāns FXa inhibīcijas rezultātā arī paildzina recēšanas laiku testos, piemēram, PL un aPTL. Lietojot terapeitiskās devas, paredzamas šajos recēšanas testos novērotās izmaiņas, tomēr šīs izmaiņas ir nelielas, to mainīguma pakāpe ir augsta, tāpēc tās nav noderīgas edoksabāna antikoagulanta iedarbības kontrolei.

Ietekme uz koagulācijas marķieriem, pārejot no rivaroksabāna, dabigatrāna vai apiksabāna uz edoksabānu

Klīniskos farmakoloģijas pētījumos veseli cilvēki lietoja rivaroksabānu 20 mg vienreiz dienā, dabigatrānu 150 mg divreiz dienā vai apiksabānu 5 mg divreiz dienā, pēc tam 4. dienā vienu devu edoksabāna 60 mg. Noteica ietekmi uz PL un citiem koagulācijas bioloģiskajiem marķieriem (piemēram, anti-FXa, aPTL). Pēc pārejas uz edoksabānu 4. dienā PL bija tāds pats kā rivaroksabāna un apiksabāna lietošanas 3. dienā. Dabigatrāna grupā pēc edoksabāna lietošanas, pirms tam saņemot dabigatrānu, novēroja lielāku aPTL aktivitāti nekā tad, ja lietots tikai edoksabāns. Uzskata, ka tas ir dabigatrāna terapijas paliekošās iedarbības dēļ, tomēr tas nepagarināja asiņošanas laiku.

Atbilstīgi šiem datiem, pārejot no šo antikoagulantu lietošanas uz edoksabānu, edoksabāna pirmo devu var sākt lietot laikā, kad paredzēta nākamā iepriekš lietotā antikoagulanta deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse

Edoksabāna klīniskā programma priekšskambaru mirgošanai bija plānota tā, lai pierādītu edoksabāna divu devu grupu efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar varfarīnu insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē pacientiem ar NVPM, kam ir vidējs līdz augsts insulta un sistēmiskas embolijas notikumu (SEN) risks.

Pivotālajā pētījumā “ENGAGE AF-TIMI 48” (situatīvs, daudzcentru, nejaušināts, dubultakls, dubultmaskēts, paralēlu grupu 3. fāzes pētījums) 21 105 pacientus, kam vidējais punktu skaits pēc insulta riska – sastrēguma sirds mazspēja, hipertensija, vecums ≥ 75 gadi, cukura diabēts, insults – novērtēšanas skalas (CHADS₂) bija 2,8, nejaušināti iedalīja edoksabāna 30 mg vienreiz dienā terapijas grupā, edoksabāna 60 mg vienreiz dienā terapijas grupā vai varfarīna grupā. Abās edoksabāna terapijas grupās pacientiem devu samazināja uz pusi, ja viņiem bija vismaz viens no šādiem klīniskajiem faktoriem: vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCl 30–50 ml/min), maza ķermeņa masa (≤ 60 kg) vai vienlaikus lietoti konkrēti P-gp inhibitori (verapamils, hinidīns, dronedarons).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija saliktais kritērijs – insults un SEN. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija: saliktais kritērijs – insults, SEN un kardiovaskulārā (KV) mirstība; nozīmīgs nevēlams kardiovaskulārs notikums (NNKN), kas ir saliktais kritērijs – neletāls miokarda infarkts (MI), neletāls insults, neletāls SEN un KV cēloņa vai asiņošanas izraisīta nāve; saliktais kritērijs – insults, SEN un jebkādas etioloģijas mirstība.

Pētījuma zāļu lietošanas ilguma mediāna gan edoksabāna 60 mg, gan 30 mg terapijas grupā bija 2,5 gadi. Turpmākas novērošanas ilguma mediāna gan edoksabāna 60 mg, gan 30 mg terapijas grupā bija 2,8 gadi. Iedarbības ilguma mediāna pacientgados bija 15 471 un 15 840 attiecīgi 60 mg un 30 mg terapijas grupā; turpmākas novērošanas ilguma mediāna pacientgados bija 19 191 un 19 216 attiecīgi 60 mg un 30 mg terapijas grupā.

Varfarīna grupā LTD (laiks terapeitiskajā diapazonā, INR 2,0–3,0) mediāna bija 68,4%.

Galvenā efektivitātes analīze bija plānota, lai pierādītu, ka edoksabāns ir līdzvērtīgs varfarīnam, lietojot pirmā insulta gadījumā vai ārstēšanas laikā notikuša SEN, vai 3 dienu laikā kopš pēdējās lietotās devas modificētajā ārstēšanai paredzētajā (*modified intention-to-treat* – mITT) populācijā. Primārajā efektivitātes mērķa kritērijā, kas bija insults vai SEN (riskā attiecības (RA) 97,5% TI augšējā robeža bija zem iepriekš noteiktās līdzvērtīguma robežas, kas ir 1,38), edoksabāns 60 mg bija līdzvērtīgs varfarīnam (4. tabula).

4. tabula. Insulta un SEN rezultāti pētījumā “ENGAGE AF-TIMI 48” (mITT, ārstēšanas laikā)

Primārais mērķa kritērijs	Edoksabāns 60 mg (samazinātā deva 30 mg) (N = 7012)	Varfarīns (N = 7012)
Pirmais insults/SEN^a		
n	182	232
Notikumu rādītājs (%/g.) ^b	1,18	1,50
RA (97,5% TI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p vērtība līdzvērtīgumam ^c	<0,0001	
Pirmais išēmiskais insults		
n	135	144
Notikumu rādītājs (%/g.) ^b	0,87	0,93
RA (95% TI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Pirmais hemorāģiskais insults		
n	40	76
Notikumu rādītājs (%/g.) ^b	0,26	0,49
RA (95% TI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Pirmais SEN		
n (%/g.) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
RA (95% TI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Saīsinājumi: RA = riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu, TI = ticamības intervāls, n = notikumu skaits, mITT = modificētā ārstēšanai paredzētā (populācija), N = pacientu skaits mITT populācijā, SEN = sistēmiskas embolijas notikums, g. = gads.

^a Pacients var būt pieskaitīts vairākās rindās.

^b Notikumu rādītāju (%/g.) aprēķina kā notikumu skaits/iedarbības ilgums pacientgados.

^c Divpusējās p vērtības pamatā ir līdzvērtīguma robeža 1,38.

Visā pētījuma periodā ITT populācijā (analīze iestatīta, lai noteiktu pārkumu) insultu vai SEN apstiprināja 296 pacientiem edoksabāna 60 mg terapijas grupā (1,57% gadā) un 337 pacientiem varfarīna grupā (1,80% gadā). Salīdzinājumā – ar varfarīnu ārstētajiem pacientiem riska attiecība (RA) edoksabāna 60 mg terapijas grupā bija 0,87 (99% TI: 0,71; 1,07, p = 0,08 līdzvērtīgumam).

Atbilstīgi apakšgrupu analīžu rezultātiem pētījumā “ENGAGE AF-TIMI 48” pacientiem 60 mg terapijas grupā, kam deva bija samazināta līdz 30 mg (ķermeņa masas ≤60 kg, vidēji smagu nieru darbības traucējumu vai vienlaikus lietoju P-gp inhibitoru dēļ), notikumu rādītājs bija 2,29% gadā primārajam mērķa kritērijam, salīdzinot ar notikumu rādītāju 2,66% gadā atbilstošajiem pacientiem varfarīna grupā [RA (95% TI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Efektivitātes rezultāti iepriekš noteiktām lielākajām apakšgrupām (ja nepieciešams, ar samazinātu devu), kas iedalītas, piemēram, pēc vecuma, ķermeņa masas, dzimuma, nieru darbības stāvokļa, insulta vai TIL anamnēzē, diabēta un P-gp inhibitoru lietošanas, parasti atbilda primārajiem efektivitātes rezultātiem pētījuma kopējā populācijā.

RA (edoksabāns 60 mg pret varfarīnu) primārajam mērķa kritērijam centos ar īsāko vidējo INR laiku terapeitiskajā diapazonā (INR LTD) varfarīnam bija 0,73–0,80 zemākajām 3 kvartilēm (INR LTD no ≤57,7% līdz ≤73,9%). Tas bija 1,07 centos ar vislabāko varfarīna terapijas kontroli (4. kvartile ar >73,9% no INR vērtībām terapeitiskajā diapazonā).

Edoksabāna un varfarīna ietekmes mijiedarbība uz pētījuma galveno iznākumu (insults/SEN) un nieru darbību (p vērtība 0,0042; mITT, visā pētījuma periodā) bija statistiski nozīmīga.

5. tabulā atainoti išēmiskie insulti/SEN NVPM pacientiem atbilstoši CrCl kategorijai pētījumā “ENGAGE AF-TIMI 48”. Abās terapijas grupās jo lielāks ir CrCl, jo mazāks ir notikumu rādītājs.

5. tabula. Išēmisku insultu/SEN skaits atbilstoši CrCl kategorijai “ENGAGE AF-TIMI 48”, mITT analīzes kopa, viss pētījuma periods

CrCl apakšgrupa (ml/min)	Edoksabāns 60 mg (N = 7012)			Varfarīns (N = 7012)			RA (95% TI)
	n	Notikumu skaits	Notikumu rādītājs (%/gadā)	n	Notikumu skaits	Notikumu rādītājs (%/gadā)	
≥30 līdz ≤50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
>50 līdz ≤70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
>70 līdz ≤90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
>90 līdz ≤110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
>110 līdz ≤130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
>130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Saīsinājumi: CrCl = kreatinīna klīrenss, N = pacientu skaits mITT populācijā visā pētījuma periodā, mITT = modificētā ārstēšanai paredzētā (populācija), n = pacientu skaits apakšgrupā, RA = riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu, TI = ticamības intervāls.

* RA nav aprēķināta, ja notikumu skaits ir <5 vienā terapijas grupā.

Nieru darbības apakšgrupās sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti atbilda primāro efektivitātes mērķa kritēriju rezultātiem.

Pārākuma pārbaudes veica ITT populācijā par visu pētījuma periodu.

Insultu un SEN novēroja mazākam skaitam pacientu edoksabāna 60 mg terapijas grupā nekā varfarīna grupā (attiecīgi 1,57% un 1,80% gadā), RA 0,87 (99% TI: 0,71; 1,07, p = 0,0807 pārākumam).

Iepriekš noteikto salikto mērķa kritēriju edoksabāna 60 mg terapijas grupas salīdzināšanai ar varfarīna grupu – insulta, SEN un KV mirstības RA (99% TI) bija 0,87 (0,76; 0,99), NNKN – 0,89 (0,78; 1,00), bet insulta, SEN un jebkādas etioloģijas mirstības – 0,90 (0,80; 1,01).

Jebkādas etioloģijas mirstības rezultāti (apstiprinātie nāves gadījumi) pētījumā “ENGAGE AF-TIMI 48” bija 769 (3,99% gadā) pacientiem, kas lietoja edoksabānu 60 mg (samazināto devu 30 mg), un 836 (4,35% gadā) varfarīna grupā [RA (95% TI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Jebkādas etioloģijas mirstība (apstiprinātie nāves gadījumi) pēc nieru darbības apakšgrupām (edoksabāns un varfarīns): CrCl no 30 līdz ≤50 ml/min [RA (95% TI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl no >50 līdz <80 ml/min [RA (95% TI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCl ≥80 ml/min [RA (95% TI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Edoksabāna 60 mg (samazinātās devas 30 mg) grupā kardiovaskulārās mirstības rādītājs bija mazāks nekā varfarīna grupā [RA (95% TI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Apstiprinātā kardiovaskulārā mirstība pēc nieru darbības apakšgrupām (edoksabāns un varfarīns): CrCl no 30 līdz ≤50 ml/min [RA (95% TI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl no > 50 līdz <80 ml/min [RA (95% TI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCl ≥80 ml/min [RA (95% TI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Primārais drošuma mērķa kritērijs bija smaga asiņošana.

Edoksabāna 60 mg terapijas grupā salīdzinājumā ar varfarīna grupu novēroja šādu blakusparādību riska pakāpes nozīmīgu samazinājumu: smaga asiņošana (attiecīgi 2,75% un 3,43% gadā) [RA (95% TI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], IKA (attiecīgi 0,39% un 0,85% gadā) [RA (95% TI): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] un cita veida asiņošana (6. tabula).

Edoksabāna 60 mg terapijas grupā salīdzinājumā ar varfarīna grupu arī letālas asiņošanas samazinājums bija nozīmīgs (0,21% un 0,38%) [RA (95% TI): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 pārākumam], galvenokārt tāpēc, ka samazinājās IKA letāla asiņošana [RA (95% TI): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

6. tabula. Asiņošanas notikumi pētījumā “ENGAGE AF-TIMI 48” – drošuma analīze par ārstēšanas laiku

	Edoksabāns 60 mg (samazinātā deva 30 mg) (N = 7012)	Varfarīns (N = 7012)
Smaga asiņošana		
n	418	524
Notikumu rādītājs (%/g.) ^a	2,75	3,43
RA (95% TI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p vērtība	0,0009	
IKA^b		
n	61	132
Notikumu rādītājs (%/g.) ^a	0,39	0,85
RA (95% TI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Letāla asiņošana		
n	32	59
Notikumu rādītājs (%/g.) ^a	0,21	0,38
RA (95% TI)	0,55 (0,36; 0,84)	
KNNS asiņošana		
n	1214	1396
Notikumu rādītājs (%/g.) ^a	8,67	10,15
RA (95% TI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Jebkāda apstiprināta asiņošana^c		
n	1865	2114
Notikumu rādītājs (%/g.) ^a	14,15	16,40
RA (95% TI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Saīsinājumi: IKA = intrakraniāla asiņošana, RA = riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu, TI = ticamības intervāls, KNNS = klīniski nozīmīga, bet ne smaga asiņošana, n = pacientu skaits ar notikumiem, N = pacientu skaits drošuma populācijā, g. = gads.

^a Notikumu rādītāju (%/g.) aprēķina kā notikumu skaits/iedarbības ilgums pacientgados.

^b IKA aptver primāru hemorāģisku insultu, subarahnoidālu asinsizplūdumu, epidurālu/subdurālu asinsizplūdumu un išēmisku insultu ar nozīmīgu hemorāģisku transformāciju. IKA skaitā ietverti visi IKA notikumi, par kuriem ziņots izskatītās cerebrovaskulāras un ne-intrakraniālas asiņošanas elektroniskajās datu reģistrācijas veidlapās (eCRF), kuras apstiprinājuši izskatītāji.

^c Jebkāda apstiprināta asiņošana: ietvertas asiņošanas, ko izskatītājs definējis kā klīniski atklātas.

Piezīme. Pacients var būt pieskaitīts vairākās apakškategorijs, ja viņam novērots kāds šo kategoriju notikums. Analīzē ietverts katras kategorijas pirmais notikums.

7., 8. un 9. tabulā atainotas attiecīgi smagas, letālas un intrakraniālas asiņošanas NVPM pacientiem atbilstoši CrCl kategorijai pētījumā “ENGAGE AF-TIMI 48”. Abās terapijas grupās jo lielāks ir CrCl, jo mazāks ir notikumu rādītājs.

7. tabula. Smagas asiņošanas notikumu skaits atbilstoši CrCl kategorijai “ENGAGE AF-TIMI 48”, drošuma analīze par ārstēšanas laiku^a

CrCl apakšgrupa (ml/min)	Edoksabāns 60 mg (N = 7012)			Varfarīns (N = 7012)			RA (95% TI)
	n	Notikumu skaits	Notikumu rādītājs(%/gadā)	n	Notikumu skaits	Notikumu rādītājs (%/gadā)	
≥30 līdz ≤50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
>50 līdz ≤70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
>70 līdz ≤90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
>90 līdz ≤110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
>110 līdz ≤130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44; 1,42)
>130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29; 1,15)--*

8. tabula. Letālas asiņošanas notikumu skaits atbilstoši CrCl kategorijai ENGAGE AF-TIMI 48, drošuma analīze par ārstēšanas laiku^a

CrCl apakšgrupa (ml/min)	Edoksabāns 60 mg (N = 7012)			Varfarīns (N = 7012)			RA (95% TI)
	n	Notikumu skaits	Notikumu rādītājs(%/gadā)	n	Notikumu skaits	Notikumu rādītājs (%/gadā)	
≥ 30 līdz ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 līdz ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 līdz ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 līdz ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 līdz ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

9. tabula. Intrakraniālas asiņošanas notikumu skaits atbilstoši CrCl kategorijai “ENGAGE AF-TIMI 48”, drošuma analīze par ārstēšanas laiku^a

CrCl apakšgrupa (ml/min)	Edoksabāns 60 mg (N = 7012)			Varfarīns (N = 7012)			RA (95% TI)
	n	Notikumu skaits	Notikumu rādītājs (%/gadā)	n	Notikumu skaits	Notikumu rādītājs (%/gadā)	
≥30 līdz ≤50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
>50 līdz ≤70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
>70 līdz ≤90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
>90 līdz ≤110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
>110 līdz ≤130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
>130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Saīsinājumi: N = pacientu skaits mITT populācijā visā pētījuma periodā, mITT = modificētā ārstēšanai paredzētā (populācija), n = pacientu skaits apakšgrupā, RA = riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu, TI = ticamības intervāls.

* RA nav aprēķināta, ja notikumu skaits ir <5 vienā terapijas grupā.

^a Ārstēšanās laiks: laiks no pētījuma zāļu pirmās devas līdz pēdējai devai plus 3 dienas.

Atbilstīgi apakšgrupu analīžu rezultātiem pētījumā “ENGAGE AF-TIMI 48” pacientiem 60 mg terapijas grupā, kam ķermeņa masas ≤60 kg, vidēji smagu nieru darbības traucējumu vai vienlaikus lietoju P-gp inhibitoru dēļ deva bija samazināta līdz 30 mg, 104 (3,05% gadā) pacientiem, kas lietoja

edoksabāna samazināto devu 30 mg, un 166 (4,85% gadā) pacientiem, kas lietoja varfarīna samazināto devu, novēroja smagas asiņošanas notikumu [RA (95% TI): 0,63 (0,50; 0,81)].

Pētījumā “ENGAGE AF-TIMI 48”, edoksabāna 60 mg terapijas grupu salīdzinot ar varfarīna grupu, edoksabāna grupā novēroja nozīmīgu tīrā klīniskā iznākuma (pirmais insults, SEN, smaga asiņošana vai jebkādas etioloģijas mirstība; mITT populācija, viss pētījuma periods) uzlabojumu, RA (95% TI): 0,89 (0,83; 0,96); $p = 0,0024$.

DVT ārstēšana, PE ārstēšana un recidivējošas DVT un PE (VTE) profilakse

Edoksabāna klīniskā programma venozajai trombembolijai (VTE) bija plānota tā, lai pierādītu edoksabāna efektivitāti un drošumu DVT un PE ārstēšanā un recidivējošas DVT un PE profilaksē.

Pivotālajā pētījumā “Hokusai-VTE” 8292 pacientus nejaušināti iedalīja grupās, kurās viņi sākotnēji saņēma heparīna terapiju (enoksaparīnu vai nefrakcionētu heparīnu) un pēc tam edoksabānu 60 mg vienreiz dienā vai salīdzinājuma zāles. Salīdzinājuma grupā pacienti sākotnējo heparīna terapiju saņēma vienlaikus ar varfarīnu, ko titrēja līdz mērķa INR 2,0–3,0, un pēc tam tikai varfarīnu. Ārstēšana ilga no 3 mēnešiem līdz 12 mēnešiem – to noteica pētnieks, ņemot vērā pacienta klīniskās pazīmes.

Vairākums pacientu, ko ārstēja ar edoksabānu, bija baltās rases pārstāvji (69,6%) un aziāti (21,0%); 3,8% bija melnās rases pārstāvji, un 5,3% tika iedalīti kategorijā “cita rase”.

Ārstēšana ilga vismaz 3 mēnešus 3718 (91,6%) edoksabānu lietojošajiem pacientiem un 3727 (91,4%) varfarīnu lietojošajiem pacientiem; vismaz 6 mēnešus 3495 (86,1%) edoksabānu lietojošajiem pacientiem un 3491 (85,6%) varfarīnu lietojošajiem pacientiem; un 12 mēnešus 1643 (40,5%) edoksabānu lietojošajiem pacientiem un 1659 (40,4%) varfarīnu lietojošajiem pacientiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija simptomātiskas VTE recidīvs, kas definēts kā recidivējošas simptomātiskas DVT, neletālas simptomātiskas PE un letālas PE saliktais kritērijs, pacientiem 12 mēnešu ilgajā pētījuma periodā. Sekundārie efektivitātes iznākumi aptvēra recidivējošas VTE un jebkādas etioloģijas mirstības salikto klīnisko iznākumu.

Edoksabānu 30 mg vienreiz dienā lietoja pacienti, kam bija vismaz viens no šādiem klīniskajiem faktoriem: vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCl 30–50 ml/min); ķermeņa masa ≤ 60 kg; vienlaikus lietoti konkrēti P-gp inhibitori.

Pētījumā “Hokusai-VTE” (10. tabula) pierādīja, ka edoksabāns ir līdzvērtīgs varfarīnam attiecībā uz primāro efektivitātes iznākumu – recidivējošu VTE, ko novēroja 130 no 4118 pacientiem (3,2%) edoksabāna grupā un 146 no 4122 pacientiem (3,5%) varfarīna grupā [RA (95% TI): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ līdzvērtīgumam]. Varfarīna grupā LTD (INR 2,0–3,0) mediāna bija 65,6%. No pacientiem, kam radās PE (ar DVT vai bez tās), 47 (2,8%) edoksabānu lietojošajiem pacientiem un 65 (3,9%) varfarīnu lietojošajiem pacientiem bija recidivējoša VTE [RA (95% TI): 0,73 (0,50; 1,06)].

10. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā “Hokusai-VTE” – mITT populācija, par visu pētījuma periodu

Primārais mērķa kritērijs ^a	Edoksabāns 60 mg (samazinātā deva 30 mg) (N = 4118)	Varfarīns (N = 4122)	Edoksabāns, salīdzinot ar varfarīnu RA (95% TI) ^b p vērtība ^c
Visi pacienti ar simptomātisku recidivējošu VTE, ^c n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p vērtība < 0,0001 (līdzvērtīgums)
PE ar DVT vai bez tās	73 (1,8)	83 (2,0)	
Letāla PE/nāve, kad nevar izslēgt PE	24 (0,6)	24 (0,6)	
Neletāla PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Tikai DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls, DVT = dziļo vēnu tromboze, mITT = modificētā ārstēšanai paredzētā (populācija), RA = riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu, n = notikumu skaits, N = pacientu skaits mITT populācijā, PE = plaušu embolija, VTE = vēnu trombozes notikumi.

^a PN: visi nejaušināti grupās iedalītie pacienti, kas saņēma vismaz 1 pētījuma zāļu devu un kam pētījuma sākumā bija apstiprināta sākotnējais DVT vai PE notikums.

^b RA, divpusējais TI, pamatots ar Koksas proporcionālo risku regresijas modeli, kurā iekļauta ārstēšana un šādi nejaušināšanas stratifikācijas faktori kā līdzmainīgie: diagnozes noteikšana (PE ar vai bez DVT, tikai DVT), riska faktori sākumstāvoklī (īslaicīgi faktori, visi citi) un nepieciešamība randomizācijā lietot 30 mg edoksabāna/edoksabāna placebo devu.

^c p vērtība ir iepriekš definēta līdzvērtīguma robeža, kas ir 1,5.

No pacientiem, kam deva bija samazināta līdz 30 mg (galvenokārt mazas ķermeņa masas vai nieru darbības dēļ), 15 (2,1%) edoksabānu lietojošajiem pacientiem un 22 (3,1%) varfarīnu lietojošajiem pacientiem bija recidivējoša VTE [RA (95% TI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Sekundāro salikto mērķa kritēriju – recidivējošu VTE un jebkādas etioloģijas mirstību – novēroja 138 pacientiem (3,4%) edoksabāna grupā un 158 pacientiem (3,9%) varfarīna grupā [RA (95% TI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Jebkādas etioloģijas mirstības rezultāti (izskatīti nāves gadījumi) pētījumā “Hokusai-VTE” bija 136 (3,3%) pacientiem, kas lietoja edoksabānu 60 mg (samazināto devu 30 mg), un 130 (3,2%) varfarīna grupā.

Iepriekš noteiktu apakšgrupu analīzē par PE pacientiem konstatēja, ka 447 (30,6%) un 483 (32,2%) attiecīgi ar edoksabānu un varfarīnu ārstētajiem pacientiem bija PE un N-terminālais pro-B-tipa natriurētiskais peptīds (NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml. Primāro efektivitātes iznākumu novēroja 14 (3,1%) un 30 (6,2%) attiecīgi edoksabānu un varfarīnu saņēmušo pacientu [RA (95% TI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Efektivitātes rezultāti iepriekš noteiktām lielākajām apakšgrupām (ja nepieciešams, ar samazinātu devu), kas iedalītas, piemēram, pēc vecuma, ķermeņa masas, dzimuma un nieru darbības stāvokļa, atbilda primārajiem efektivitātes rezultātiem pētījuma kopējā populācijā.

Primārais drošuma mērķa kritērijs bija klīniski nozīmīga asiņošana (smaga vai klīniski nozīmīga, bet ne smaga).

11. tabulā apkopoti apstiprinātie asiņošanas notikumi no drošuma analīzes kopas par ārstēšanas laika periodu.

Edoksabāna grupā salīdzinājumā ar varfarīna grupu novēroja primārā drošuma mērķa kritērija – klīniski nozīmīgas asiņošanas, kas ir smagas asiņošanas vai klīniski nozīmīgas, bet ne smagas (KNNS) asiņošanas saliktais kritērijs – riska pakāpes nozīmīgu samazinājumu; to novēroja 349 no

4118 pacientiem (8,5%) edoksabāna grupā un 423 no 4122 pacientiem (10,3%) varfarīna grupā [RA (95% TI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 pārākumam].

11. tabula. Asiņošanas notikumi pētījumā “Hokusai-VTE” – drošuma analīze par ārstēšanas laiku^a

	Edoksabāns 60 mg (samazinātā deva 30 mg) (N = 4118)	Varfarīns (N = 4122)
Klīniski nozīmīga asiņošana (smaga un KNNS),^b n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
RA (95% TI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p vērtība	0,004 (pārākumam)	
Smaga asiņošana n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
RA (95% TI)	0,84 (0,59; 1,21)	
IKA letāla	0	6 (0,1)
IKA neletāla	5 (0,1)	12 (0,3)
KNNS asiņošana		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
RA (95% TI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Visas asiņošanas		
n	895 (21,7)	1056 (25,6)
RA (95% TI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Saīsinājumi: IKA = intrakraniāla asiņošana, RA = riska attiecība, salīdzinot ar varfarīnu, TI = ticamības intervāls, N = pacientu skaits drošuma populācijā, n = notikumu skaits, KNNS = klīniski nozīmīga, bet ne smaga asiņošana.

^a Ārstēšanas laika posms: laiks no pētījuma zāļu pirmās devas līdz pēdējai devai plus 3 dienas.

^b Primārais drošuma mērķa kritērijs: klīniski nozīmīga asiņošana (smagas un klīniski nozīmīgas, bet ne smagas asiņošanas saliktais kritērijs).

Atbilstīgi apakšgrupu analīžu rezultātiem pētījumā “Hokusai-VTE” pacientiem, kam ķermeņa masas ≤60 kg, vidēji smagu nieru darbības traucējumu vai vienlaikus lietoju P-gp inhibitoru dēļ deva bija samazināta līdz 30 mg, 58 (7,9%) pacientiem, kas lietoja edoksabāna samazināto devu 30 mg, un 92 (12,8%) pacientiem, kas lietoja varfarīnu, novēroja smagas asiņošanas vai KNNS notikumu [RA (95%): 0,62 (0,44; 0,86)].

Pētījumā “Hokusai-VTE”, edoksabāna grupu salīdzinot ar varfarīna grupu, tīrā klīniskā iznākuma (recidivējošas VTE, smagas asiņošanas vai jebkādas etioloģijas mirstības; mITT populācija, viss pētījuma periods) RA (95% TI) bija 1,00 (0,85; 1,18).

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse NVPM pacientiem ar augstu CrCl (CrCl >100 ml/min)
607 pacientiem ar NVPM un augstu CrCl (CrCl >100 ml/min, aprēķinot pēc Kokrofta–Golta formulas) tika veikts īpašs nejaušināts, dubultakls pētījums (“E314”), kura primārais mērķis bija novērtēt edoksabāna 60 mg vienreiz dienā salīdzinājumā ar 75 mg vienreiz dienā shēmas FK/FD. Papildus primārajam FK/FD mērķa kritērijam pētījumā novērtēja arī insulta un asiņošanas klīniskos mērķa kritērijus 12 mēnešus ilgā ārstēšanas posmā.

Lietojot edoksabāna devu 75 mg vienreiz dienā apakšgrupā ar augstu CrCl (>100 ml/min), iedarbība bija par ~25% spēcīgāka, salīdzinot ar edoksabāna devas 60 mg vienreiz dienā paredzēto iedarbību.

Pacientu skaits, kuriem novēroja izskatīto salikto mērķa kritēriju: insulta/transitoras išēmiskas lēkmes (TIL)/sistēmiska embolijas notikuma (SEN) efektivitātes notikumus, bija ierobežots, novēroja

2 insulta gadījumus edoksabāna 60 mg grupā (0,7%; 95% TI: no 0,1% līdz 2,4%) un 3 insulta gadījumus edoksabāna 75 mg grupā (1%; 95% TI: no 0,2% līdz 2,9%).

Apstiprināti smagas asiņošanas notikumi bija 2 (0,7%; 95% TI: no 0,1% līdz 2,4%) pacientiem edoksabāna 60 mg grupā, salīdzinot ar 3 (1,0%; 95% TI: no 0,2% līdz 2,9%) pacientiem edoksabāna 75 mg grupā. No 2 smagas asiņošanas notikumiem edoksabāna 60 mg grupā viens bija kritiski svarīgā apgabalā/orgānā (acī), bet otrs smagas asiņošanas notikums bija intramuskulāra asiņošana. No 3 smagas asiņošanas notikumiem edoksabāna 75 mg grupā 2 bija kritiski svarīgā apgabalā/orgānā (intracerebrāli/1 letāls iznākums) un 1 bija asiņošana kuņģa un zarnu trakta (KZT) augšējā daļā (dzīvībai bīstama). Bija arī 9 (3%) klīniski nozīmīgas, bet ne smagas (KNNS) asiņošanas gadījumi edoksabāna 60 mg grupā un 7 (2,3%) KNNS asiņošanas gadījumi edoksabāna 75 mg grupā.

Papildus klīniskajam pētījumam “E314” 10 Eiropas valstīs tika veikts prospektīvs, starptautisks, daudzcentru, pēcreģistrācijas novērošanas pētījums (“ETNA-AF”), kas aptvēra 13 980 pacientus. Šajā populācijā 1826 pacientiem CrCl bija >100 ml/min, un viņi edoksabānu 60 mg saņēma atbilstoši zāļu aprakstā norādītajiem dozēšanas kritērijiem. Saliktā kritērija: išēmiskā insulta vai sistēmiskas embolijas gada rādītājs bija 0,39%/gadā, un smagas asiņošanas notikumu rādītājs bija 0,73%/gadā.

Ņemot vērā datu kopumu, kas iegūts pētījumos “ENGAGE AF”, “E314” un “ETNA-AF”, paredzams, ka pacientiem ar NVPM un augstu CrCl, kuri ārstēti ar edoksabānu 60 mg, išēmiskā insulta/sistēmiskas embolijas gada rādītājs būs ≤1%. Nav paredzams, ka devas palielināšana virs 60 mg NVPM pacientiem ar augstu CrCl (>100 ml/min) nodrošinātu lielāku aizsardzību pret insultu, un tā var būt saistīta ar izteiktākiem nevēlamiem notikumiem. Šiem pacientiem pēc rūpīgas individuālā trombembolijas un asiņošanas riska izvērtēšanas ieteicama edoksabāna 60 mg vienreiz dienā shēma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kam paredzēta kardioversija

Tika veikts daudzcentru, prospektīvs, nejaušināts, atklāts pētījums ar maskētu mērķa kritērija novērtējumu (“ENSURE-AF”), kur nejaušināti grupās iedalīja 2199 pacientus (perorālos koagulantus nelietojušus un iepriekš ārstētus) ar NVPM, kuriem ieplānota kardioversija, lai 60 mg edoksabāna vienreiz dienā salīdzinātu ar enoksaparīnu/varfarīnu terapeitiska INR uzturēšanai robežas no 2,0 līdz 3,0 (nejaušināti iedalīja grupās attiecībā 1:1), varfarīna vidējais LTD bija 70,8%. Kopumā 2149 pacientus ārstēja ar edoksabānu (N = 1067) vai enoksaparīnu/varfarīnu (N = 1082). Pacienti edoksabāna terapijas grupā saņēma 30 mg vienreiz dienā, ja viņiem bija viens vai vairāki no šiem klīniskajiem faktoriem: vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCl 30–50 ml/min), maza ķermeņa masa (≤60 kg) vai konkrētu P-gp inhibitoru vienlaikus lietošana. Vairākumam pacientu edoksabāna grupā un varfarīna grupā veica kardioversiju (attiecīgi 83,7% un 78,9%) vai notika autokonvertācija (attiecīgi 6,6% un 8,6%). Izmantoja TEE vadītu kardioversiju (ne vēlāk kā 3 dienas pēc medikācijas sākšanas) vai konvencionālu kardioversiju (vismaz 21 dienu ilgs iepriekšējs kurss). Terapijas kurss pacientiem turpinājās 28 dienas pēc kardioversijas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija visu notikumu kopums: insults, SEN, MI un KV mirstība. Kopumā 5 notikumi (0,5%, 95% TI 0,15–1,06%) attīstījās pacientiem edoksabāna grupā (N = 1095) un 11 notikumi (1,0%, 95% TI 0,50–1,78%) varfarīna grupā (N = 1104); izredžu attiecība 0,46 (95% TI 0,12–1,43); ITT analīzes kopas vidējais pētījuma perioda ilgums 66 dienas.

Primārais drošuma mērķa kritērijs bija salikts: smaga asiņošana un KNNS asiņošana. Kopumā 16 notikumi (1,5%, 95% TI 0,86–2,42%) attīstījās pacientiem edoksabāna (N = 1067) grupā un 11 notikumi (1,0%, 95% TI 0,51–1,81%) varfarīna (N = 1082) grupā; izredžu attiecība 1,48 (95% TI 0,64–3,55); drošuma analīzes kopa par ārstēšanas laika periodu.

Šis izpētes pētījums uzrādīja zemu smagas un KNNS asiņošanas un trombembolijas rādītājus abās ārstēšanas grupās kardioversijas ietvaros.

Pediatriiskā populācija

Edoksabāna drošumu, efektivitāti, farmakokinētiku un farmakodinamiku pediatriiskajiem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz 18 gadiem ar VTE un sirds slimībām, kas rada trombotisku notikumu risku, izvērtēja divos 3. fāzes pētījumos – “Hokusai VTE PEDIATRICS” un “ENNOBLE-ATE” (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pivotālais pediatriiskais pētījums “Hokusai VTE PEDIATRICS” ir aprakstīts tālāk.

Pivotālais pētījums (“Hokusai VTE PEDIATRICS”) bija 3. fāzes, atklāts, nejaušināts, daudzcentru, kontrolēts pētījums, lai novērtētu edoksabāna farmakokinētiku un farmakodinamiku un salīdzinātu edoksabāna efektivitāti un drošumu ar standarta aprūpes (kontroles grupa) antikoagulantu terapiju pediatriiskajiem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz mazāk par 18 gadiem ar apstiprinātu venozo trombemboliju (VTE).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija apvienotais mērķa kritērijs, kas ietvēra simptomātisku recidivējošu venozās trombembolijas slimību, nāvi VTE dēļ un trombotiskā sloga nemainīgumu vai nepalielināšanos pirmo 3 mēnešu periodā (paredzētais ārstēšanas ilgums bija no 6 līdz 12 nedēļām pediatriiskajiem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz mazāk par 6 mēnešiem).

Pētījumā “Hokusai VTE PEDIATRICS” pārbaudītās edoksabāna devas tika noteiktas atbilstoši vecumam un ķermeņa masai. Devas samazināšana tika ieteikta, pamatojoties uz klīniskajiem faktoriem, tai skaitā nieru darbību un vienlaicīgu P-gp inhibitoru lietošanu (12. tabula).

12. tabula: Pētījumā “Hokusai VTE PEDIATRICS” pārbaudītā edoksabāna deva

Vecums piekrišanas sniegšanas datumā	Ķermeņa masa	Deva (tablete) ^a	Deva (suspensija) ^a	Devas samazināšana ^b
12 līdz <18 gadi	≥60 kg	60 mg	Nav attiecināms	45 mg
	≥30 līdz <60 kg	45 mg	Nav attiecināms	30 mg
	vecuma <5. procentile	30 mg	Nav attiecināms	Nav attiecināms
6 līdz <12 gadi	<60 kg; deva, pamatojoties uz mg/kg	Nav attiecināms	1,2 mg/kg (maksimums 45 mg)	0,8 mg/kg (maksimums 45 mg)
2 līdz <6 gadi	Deva, pamatojoties uz mg/kg	Nav attiecināms	1,4 mg/kg (maksimums 45 mg)	0,7 mg/kg (maksimums 24 mg)
6 mēneši līdz <2 gadi	Deva, pamatojoties uz mg/kg	Nav attiecināms	1,5 mg/kg (maksimums 45 mg)	0,75 mg/kg (maksimums 24 mg)
no 28 dienām līdz <6 mēnešiem	Deva, pamatojoties uz mg/kg	Nav attiecināms	0,8 mg/kg (maksimums 12 mg)	0,4 mg/kg (maksimums 6 mg)
No dzimšanas (38 grūtniecības nedēļas) līdz ≤28 dienām	Deva, pamatojoties uz mg/kg	Nav attiecināms	0,4 mg/kg (maksimums 6 mg)	0,4 mg/kg (maksimums 6 mg)

^a Pacientiem tika sniegts norādījums lietot edoksabānu (tabletes vai granulas) iekšķīgi vienu reizi dienā, katru dienu vienā un tajā pašā laikā kopā ar ēdienu vai bez tā. Tabletes bija jānorij, uzdzerot glāzi ūdens.

^b Pamatojoties uz klīniskajiem faktoriem, tai skaitā nieru darbību (vidēji smagi līdz smagi nieru darbības traucējumi ar aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu (aGFĀ) 10–20, 20–35, 30–50 ml/min/1,73 m² pacientiem, kuru vecums bija >4 un ≤8 nedēļas, >8 nedēļas un ≤2 gadi, >2 un ≤12 gadi; aGFĀ 35–55 ml/min/1,73 m² zēniem, kuru vecums bija >12 gadi un <18 gadi; un aGFĀ 30–50 ml/min/1,73 m² meitenēm, kuru vecums bija >12 gadi un <18 gadi) un vienlaicīgu P-gp inhibitoru lietošanu (piemēram, ciklosporīnu, dronedaronu, eritromicīnu, ketokonazolu).

Pavisam pētījumā nejaušināja 290 pacientus: 147 edoksabāna grupā un 143 standarta aprūpes kontroles grupā, no kuriem 286 pacienti saņēma vismaz vienu pētāmo zāļu devu (mITT); 145 pacienti edoksabāna grupā un 141 pacients kontroles grupā. Aptuveni puse no visiem pacientiem bija vīrieši (52,4%) un lielākā daļa ārstēto pacientu bija baltās rases (177 [61,9%] pacienti). Vidējā ķermeņa masa bija 45,35 kg un vidējais KMI bija 20,4 kg/m². Pavisam 167 (58,4%) pacienti bija kohortā no 12 līdz <18 gadiem, 44 (15,4%) pacienti – kohortā no 6 līdz <12 gadiem, 31 (10,8%) pacients – kohortā no 2 līdz <6 gadiem, 28 (9,8%) pacienti – kohortā no 6 mēnešiem līdz <2 gadiem un 16 (5,6%) pacienti – kohortā no 0 līdz <6 mēnešiem. Pavisam 28 (19,3%) bērniem edoksabāna grupā un 31 (22,0%) bērnam kontroles grupā anamnēzē bija ļaundabīgi audzēji. Indeksa notikuma veids bija DVT ar PE vai bez tā 125 (86,2%) no 145 bērniem edoksabāna grupā un 121 (85,8%) no 141 bērna kontroles grupā, bet pārējie gadījumi, – 20 (13,8%) edoksabāna grupā un 20 (14,2%) kontroles grupā bija PE bez DVT. DVT visbiežāk bija lokalizēta apakšējās ekstremitātēs (50 (34,5%) un 44 (31,2%) gadījumi attiecīgi edoksabāna un kontroles grupā), augšējās ekstremitātēs (22 (15,2%) un 24 (17,0%)) un centrālajā venozajā sinusā (27 (18,6%) un 21 (14,9%)).

Edoksabāna grupas RA pret standarta aprūpes kontroles grupu bija 1,01 (95% TI: 0,59 līdz 1,72). 95% TI augšējā robeža (1,72) pārsniedza iepriekš definēto līdzvērtīguma robežu 1,5, tāpēc edoksabāna un standarta aprūpes līdzvērtīgums netika apstiprināts (skatīt 13. tabulu).

13. tabula. Apstiprinātais apvienotais primārais efektivitātes mērķa kritērijs – galvenais ārstēšanas periods (mITT analīzes kopa)

	Edoksabāns (N = 145)	Standarta aprūpe (N = 141)
Pacienti ar notikumiem (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Simptomātiska recidivējoša VTE (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
PE ar DVT vai bez tās (n, %)	0	1 (0,7)
Letāla PE (n, %)	0	0
Neletāla PE (n, %)	0	1 (0,7)
Tikai DVT (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Letāla DVT (n, %)	0	0
Neletāla DVT (n, %)	4 (2,8)	0
Neizskaidrojama nāve, kurai kā cēloni nevar izslēgt VTE (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Trombotiskā sloga nemainīgums vai nepalielināšanās, pamatojoties uz attēldiagnostiku (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Riska attiecība ^a	1,01	-
Riska attiecības divpusējs 95% TI	(0,59; 1,72)	-

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls, DVT = dziļo vēnu tromboze, mITT = modificētā ārstēšanai paredzētā (populācija), PE = plaušu embolija, VTE = venozā trombembolija.

^a Edoksabāna riska attiecība pret standarta aprūpi.

Piezīme. Izvērtētais apvienotais primārais efektivitātes mērķa kritērijs ietver simptomātisku recidivējošu VTE, nāvi VTE dēļ un trombotiskā sloga nemainīgumu vai nepalielināšanos, nosakot to ar attēldiagnostiku.

Piezīme. Galvenais ārstēšanas periods ir definēts no nejaušināšanas līdz 3. mēneša vizītei + 3 dienas.

Primārais drošuma mērķa kritērijs bija smagas un KNNS asiņošanas gadījumu kombinācija, kas radās galvenajā ārstēšanas periodā (3 mēneši + 3 dienas).

Drošuma rezultāti bija līdzīgi starp edoksabāna un standarta aprūpes kontroles grupām. Kopumā 3 (2,1%) pacienti edoksabāna grupā un 5 (3,5%) pacienti kontroles grupā pieredzēja vismaz 1 apstiprinātu smagas un KNNS asiņošanas notikumu galvenajā ārstēšanas periodā un saņemot zāles [RA (95% TI): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Edoksabāns uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot 1–2 stundās pēc iekšķīgas edoksabāna tablešu lietošanas. Absolūtā biopieejamība ir apmēram 62%. Uzturs maksimālo edoksabāna tablešu iedarbību pastiprina dažādā apmērā, taču kopējo iedarbību ietekmē minimāli. Edoksabānu pētījumā “ENGAGE AF-TIMI 48” un pētījumā “Hokusai-VTE”, kā arī pediatrikos efektivitātes un drošuma pētījumos lietoja kopā ar uzturu vai tukšā dūšā. Edoksabāns slikti šķīst, ja pH ir 6,0 vai lielāks. Lietošana vienlaikus ar protonu sūkņa inhibitoriem edoksabāna iedarbību būtiski neietekmēja.

Pētījumā 30 veseliem cilvēkiem 60 mg edoksabāna vidējās AUC un C_{max} vērtības, to lietojot iekšķīgi sasmalcinātas tabletes veidā, kas iekļauta ābolu biezenī, vai suspendētu ūdenī caur nazogastrālo zondi, bija bioekvivalentas veselai tabletei. Ņemot vērā edoksabāna paredzamo, devai proporcionālo farmakokinētisko profilu, šajā pētījumā iegūtie biopieejamības rezultāti, iespējams, ir attiecināmi uz mazākām edoksabāna devām.

Izkliede

Izplatība ir divu fāžu. Izkliedes tilpuma vidējā vērtība (SN) ir 107 (19,9) l. *In vitro* ar plazmas olbaltumvielām saistās apmēram 55%. Lietojot vienreiz dienā, edoksabāns klīniski nozīmīgi neuzkrājas (uzkrāšanās koeficients 1,14). Līdzsvara koncentrāciju sasniedz 3 dienās.

Biotransformācija

Dominējošā forma plazmā ir neizmainīts edoksabāns. Edoksabāns metabolizējas hidrolīzes (iesaistoties karboksilesterāzei 1), konjugācijas vai oksidācijas ar CYP3A4/5 (<10%) ceļā. Edoksabānam ir trīs aktīvie metabolīti; dominējošais metabolīts (M-4), kas veidojas hidrolīzes ceļā, ir aktīvs, un veseliem cilvēkiem tas veido mazāk par 10% no primārā savienojuma daudzuma. Citu metabolītu daudzums ir mazāks par 5%. Edoksabāns ir izplūdes transportvielas P-gp substrāts, bet ne uzņemšanas transportvielas, piemēram, organisko anjonu transportvielas polipeptīda OATP1B1, organisko anjonu transportvielas OAT1 vai OAT3 vai organisko katjonu transportvielas OCT2, substrāts. Tā aktīvais metabolīts ir OATP1B1 substrāts.

Eliminācija

Veseliem cilvēkiem kopējais aprēķinātais klīrenss ir 22 ($\pm$ 3) l/stundā; 50% izvadās caur nierēm (11 l/stundā). Nieru klīrenss ir apmēram 35% lietotās devas. Atlikušais klīrenss notiek ar vielmaiņas procesa palīdzību un izvadot caur žultsvadiem/zarnām. Lietojot iekšķīgi, $t_{1/2}$ ir 10–14 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Veseliem cilvēkiem lietojot devas no 15 mg līdz 60 mg, edoksabāna farmakokinētika ir apmēram proporcionāla devai.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Atbilstīgi populācijas farmakokinētikas datu analīzes rezultātiem pivotālajā 3. fāzes pētījumā par NVPM (“ENGAGE AF-TIMI 48”) pēc tam, kad bija ņemta vērā nieru darbība un ķermeņa masa, vecums edoksabāna farmakokinētiku papildus klīniski nozīmīgi neietekmēja.

Nieru darbības traucējumi

Plazmas AUC pacientiem ar viegliem ($\text{CrCl} > 50\text{--}80\text{ ml/min}$), vidēji smagiem ($\text{CrCl} 30\text{--}50\text{ ml/min}$) un smagiem ($\text{CrCl} < 30\text{ ml/min}$, bet netiek veikta dialīze) nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 32%, 74% un 72% lielāks nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem metabolītu profils mainās un veidojas lielāks daudzums aktīvo metabolītu.

Starp edoksabāna koncentrāciju plazmā un anti-FXa aktivitāti neatkarīgi no nieru darbības ir lineāra korelācija.

Pacientiem ar TNM, kam veic peritoneālu dialīzi, kopējā iedarbība bija par 93% lielāka nekā veseliem cilvēkiem.

Populācijas PK modelēšana liecina, ka pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCl} 15\text{--}29\text{ ml/min}$), salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību, iedarbība apmēram divkārkšojas.

Tālāk esošā 14. tabulā parādīta edoksabāna anti-FXa aktivitāte atbilstoši CrCl kategorijai katrā indikācijā.

14. tabula. Edoksabāna anti-FXa aktivitāte atbilstoši CrCl

Edoksabāna deva	CrCl (ml/min)	Edoksabāna anti-FXa aktivitāte pēc devas (SV/ml) ¹	Edoksabāns anti-FXa aktivitāte pirms devas (SV/ml) ²
Mediāna [2,5–97,5% diapazonā]			
Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse: NVPM			
30 mg vienreiz dienā	≥30 līdz ≤50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg vienreiz dienā*	>50 līdz ≤70	4,52 [0,38–7,64]	0,83 [0,16–2,61]
	>70 līdz ≤90	4,12 [0,19–7,55]	0,68 [0,05–2,33]
	>90 līdz ≤110	3,82 [0,36–7,39]	0,60 [0,14–3,57]
	>110 līdz ≤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]
DVT ārstēšana, PE ārstēšana un atkārtotas DVT un PE (VTE) profilakse			
30 mg vienreiz dienā	≥30 līdz ≤50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg vienreiz dienā*	>50 līdz ≤70	3,42 [0,19–6,13]	0,34 [0,00–3,10]
	>70 līdz ≤90	2,97 [0,24–5,82]	0,24 [0,00–1,77]
	>90 līdz ≤110	2,82 [0,14–5,31]	0,20 [0,00–2,52]
	>110 līdz ≤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]

*Devas samazināšana līdz 30 mg, ja ķermeņa masa bija ≤60 kg vai specifisku vienlaicīgi lietotu zāļu, P-gp inhibitoru dēļ.

¹ “Pēc devas” atbilst C_{max} (paraugi pēc devas tika iegūti 1–3 stundas pēc edoksabāna ievadīšanas).

² “Pirms devas” atbilst C_{min} .

Lai gan ārstēšana ar edoksabānu neprasa regulāru kontroli, ietekmi uz antikoagulāciju var novērtēt, izmantojot kalibrētu kvantitatīvu anti-FXa testu, kas var būt noderīgs ārkārtas situācijās, kad zināšanas par edoksabāna iedarbību var palīdzēt klīnisku lēmumu pieņemšanā noteiktās situācijās, piemēram, pārdozēšanas vai akūtas ķirurģiskas operācijas gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

4 stundas ilga hemodialīzes sesija kopējo edoksabāna iedarbību samazināja par mazāk nekā 9%.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un atbilstīgu veselu cilvēku kontroles grupai farmakokinētika un farmakodinamika bija salīdzināma. Edoksabāns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzimums

Atbilstīgi populācijas farmakokinētikas datu analīzes rezultātiem 3. fāzes pētījumā par NVPM (“ENGAGE AF-TIMI 48”) pēc tam, kad bija ņemta vērā ķermeņa masa, dzimums edoksabāna farmakokinētiku papildus klīniski nozīmīgi neietekmēja.

Etniskā piederība

Atbilstīgi populācijas farmakokinētikas datu analīzes rezultātiem pētījumā “ENGAGE AF-TIMI 48” maksimālā un kopējā iedarbība aziātu izcelsmes un ne aziātu izcelsmes pacientiem bija salīdzināma.

Pediātriskā populācija

Edoksabāna farmakokinētiku izvērtēja 208 pediātriskajiem pacientiem 3 klīniskajos pētījumos (“Hokusai VTE PEDIATRICS”, “ENNOBLE-ATE” un vienreizējas devas FK/FD pētījumā), izmantojot populācijas farmakokinētikas (PopPK) analīzi. PopPK analīzē iekļāva farmakokinētikas datus no 141 pediātriskā pacienta, kurš bija iekļauts pētījumos “VTE PEDIATRICS” un “ENNOBLE-ATE”. Edoksabāna iedarbība pediātriskajiem pacientiem tiecās būt iedarbības diapazonā, kādu novērtēja pieaugušajiem pacientiem, taču pusaudžiem vecumā no 12 līdz <18 gadiem bija par 20–30% mazāka nekā pieaugušajiem, kuri saņēma edoksabāna 60 mg tabletes. Pētījumos “Hokusai VTE PEDIATRICS” un “ENNOBLE-ATE” novērotā edoksabāna ģeometriskā vidējā minimālā koncentrācija pediātriskajiem pacientiem bija 7,8 ng/ml vecumā no 0 līdz <6 mēnešiem (N = 10), 8,6 ng/ml pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz <2 gadiem (N = 19), 7,4 ng/ml pacientiem vecumā no 2 līdz <6 gadiem (N = 37), 13,7 ng/ml pacientiem vecumā no 6 līdz <12 gadiem (N = 37) un 10,8 ng/ml pacientiem vecumā no 12 līdz <18 gadiem (N = 39).

Ķermeņa masa

Atbilstīgi populācijas farmakokinētikas datu analīzes rezultātiem pētījumā “ENGAGE AF-TIMI 48” par NVPM C_{max} un AUC pacientiem ar vidējo mazu ķermeņa masu (55 kg) bija attiecīgi par 40% un 13% lielāks nekā pacientiem ar vidējo lielu ķermeņa masu (84 kg). 3. fāzes klīniskajos pētījumos (gan NVPM, gan VTE indikācijai) pacientiem ar ķermeņa masu ≤60 kg edoksabāna devu samazināja par 50% un salīdzinājumā ar varfarīnu efektivitāte bija līdzīga un asiņošana mazāka.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

PL, INR, aPTL un anti-FXa ar edoksabāna koncentrāciju pieaugušajiem korelē lineāri. Lineāra korelācija starp anti-FXa aktivitāti un edoksabāna koncentrāciju plazmā novērota arī pediātriskajiem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz 18 gadiem. Kopumā FK/FD attiecība bija līdzīga pediātriskajiem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz 18 gadiem un pieaugušajiem VTE pacientiem. Tomēr FD mainīgums radīja ievērojamu neskaidrību šīs attiecības novērtējumā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un fototoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvā toksikoloģija

Saņemot lielākas devas edoksabāna, žurkām un trušiem novēroja maksts asiņošanu, taču žurku vecāku reproduktīvo funkciju tas neietekmēja.

Žurku tēviņiem un mātītēm ietekmi uz fertilitāti nenovēroja.

Dzīvnieku reproduktivitātes pētījumos trušiem biežāk novēroja žultspūšļa pārmaiņas, saņemot 200 mg/kg lielu devu, kas apmēram 65 reizes pārsniedz maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (MCID) 60 mg/dienā atbilstīgi kopējam ķermeņa virsmas laukumam mg/m^2 . Biežāku pēcimplantācijas augļa bojāeju novēroja žurkām, saņemot 300 mg/kg/dienā (apmēram 49 reizes pārsniedz MCID), bet trušiem – 200 mg/kg/dienā (apmēram 65 reizes pārsniedz MCID).

Edoksabāns izdalījās žurku pienā.

Vides riska novērtējums (VRN)

Aktīvā viela edoksabāna tosilāts saglabājas vidē (norādījumus likvidēšanai skatīt 6.6. apakšpunktā).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)
Preželatinizēta ciete
Krospovidons (E1202)
Hidroksipropilceluloze (E463)
Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

Hipromeloze (E464)
Makrogols (8000)
Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Karnaubas vasks

Roteas 15 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Roteas 30 mg apvalkotās tabletes

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Roteas 60 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Roteas 15 mg apvalkotās tabletes

PVH/alumīnija blisteri kastītēs pa 10 apvalkotām tabletēm.
PVH/alumīnija perforēti dozējamu vienību blisteri kastītēs pa 10 x 1 apvalkotai tabletei.

Roteas 30 mg apvalkotās tabletes

PVH/alumīnija blisteri kastītēs pa 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 apvalkotām tabletēm.
PVH/alumīnija perforēti dozējamu vienību blisteri kastītēs pa 10 x 1, 50 x 1 un 100 x 1 apvalkotai tabletei.
ABPE pudeles ar skrūvējamu PP vāciņu, kurās ir 90 apvalkotas tabletes.

Roteas 60 mg apvalkotās tabletes

PVH/alumīnija blisteri kastītēs pa 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 apvalkotām tabletēm.

PVH/alumīnija perforēti dozējumu vienību blisteri kastītēs pa 10 x 1, 50 x 1 un 100 x 1 apvalkotai tabletei.

ABPE pudeles ar skrūvējamu PP vāciņu, kurās ir 90 apvalkotas tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Roteas 15 mg apvalkotās tabletes

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg apvalkotās tabletes

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

Roteas 60 mg apvalkotās tabletes

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 20. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 09. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Roteas nonākšanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar dalībvalsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formu, tostarp saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un visiem citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir mazināt smagas asiņošanas vai asinsizplūdumu risku ar Roteas ārstētiem pacientiem, nodrošinot to, ka ārsts, kas zāles paraksta, ir informēts un viņam ir norādījumi par piemērotu pacientu atlasīšanu, pareizu devu parakstīšanu un riska pārvaldību. Programmas mērķis ir arī nodrošināt to, lai veselības aprūpes speciālists, kas paredzējis parakstīt Roteas, zinātu par pacienta brīdinājuma kartīti un ka šī kartīte izsniedzama visiem ar Roteas ārstētajiem pacientiem, ar kuriem kopā tā jāizskata.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā Roteas ir pieejams tirgū, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu lietot Roteas, ir sagādāts tālāk norādītais izglītojošais materiāls.

- Zāļu apraksts.
- Norādes veselības aprūpes speciālistiem par zāļu parakstīšanu.

- Pacienta brīdinājuma kartīte.

Norādēs veselības aprūpes speciālistiem par zāļu parakstīšanu jāietver tālāk norādītās galvenās sastāvdaļas.

- Svarīga informācija par asiņošanas risku.
- Informācija par grupām, kam iespējams augstāks asiņošanas risks.
- Kontrindikācijas.
- Ieteikumi devu pielāgošanai riska grupām, tostarp pacientiem, kam ir nieru vai aknu darbības traucējumi, maza ķermeņa masa un kas vienlaikus lieto dažus P-gp inhibitorus.
- Norādījumi par pāreju no ārstēšanas ar Roteas vai uz to.
- Norādījumi par ķirurģisku vai invazīvu procedūru, kā arī terapijas pārtraukšanu uz laiku.
- Pārdozēšanas un asiņošanas gadījumu pārvaldība.
- Koagulācijas testu izmantošana un interpretēšana.
- Informācija, ka visiem pacientiem jāizsniedz pacienta brīdinājuma kartīte un viņi jāinformē par tālāk norādīto.
 - Asiņošanas pazīmes vai simptomi un norādes, kad jāvērsas pie veselības aprūpes speciālista pēc palīdzības.
 - Līdzestības nozīmība ārstēšanā.
 - Nepieciešamība visu laiku nesāt līdzī pacienta brīdinājuma kartīti.
 - Ja vajadzīga ķirurģiska vai invazīva procedūra, nepieciešamība informēt veselības aprūpes speciālistus par to, ka tiek lietots Roteas.

Pacienta brīdinājuma kartītē jāiekļauj tālāk minētais galvenais vēstījums par drošumu.

- Asiņošanas pazīmes vai simptomi un norādes, kad jāvērsas pēc palīdzības.
- Līdzestības nozīmība ārstēšanā.
- Nepieciešamība visu laiku nesāt līdzī pacienta brīdinājuma kartīti.
- Ja vajadzīga ķirurģiska vai invazīva procedūra, nepieciešamība informēt veselības aprūpes speciālistus par to, ka tiek lietots Roteas.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS 15 MG****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Roteas 15 mg apvalkotās tabletes
edoxaban

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg edoksabāna (tosilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 apvalkotās tabletes
10 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1152/001 10 apvalkotās tabletes
EU/1/16/1152/002 10 x 1 apvalkotā tablete

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Roteas 15 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS AR 10 APVALKOTĀM TABLETĒM 15 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Roteas 15 mg apvalkotās tabletes
edoxaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Berlin-Chemie (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS AR 10 x 1 APVALKOTO TABLETI 15 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Roteas 15 mg apvalkotās tabletes
edoxaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Berlin-Chemie (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS 30 MG****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Roteas 30 mg apvalkotās tabletes
edoxaban

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg edoksabāna (tosilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
10 x 1 apvalkotā tablete
50 x 1 apvalkotā tablete
100 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Roteas 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS AR 10 APVALKOTĀM TABLETĒM 30 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Roteas 30 mg apvalkotās tabletes
edoxaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Berlin-Chemie (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS AR 14 APVALKOTĀM TABLETĒM 30 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Roteas 30 mg apvalkotās tabletes
edoxaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Berlin-Chemie (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P., O., T., C., Pk., S., Sv.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS AR 10 X 1 APVALKOTO TABLETI 30 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Roteas 30 mg apvalkotās tabletes
edoxaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Berlin-Chemie (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS UN MARKĒJUMS ABPE PUDELEI 30 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Roteas 30 mg apvalkotās tabletes
edoxaban

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg edoksabāna (tosilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1152/029 90 apvalkotās tabletes (ABPE pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles. (formulējums piemērojams tikai pudeles marķējumam)

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Roteas 30 mg (piemērojams tikai ārējam kartona iepakojumam, nav piemērojams pudeles marķējumam)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. (piemērojams tikai ārējam kartona iepakojumam, nav piemērojams pudeles marķējumam)

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC (piemērojams tikai ārējam kartona iepakojumam, nav piemērojams pudeles marķējumam)
SN (piemērojams tikai ārējam kartona iepakojumam, nav piemērojams pudeles marķējumam)
NN (piemērojams tikai ārējam kartona iepakojumam, nav piemērojams pudeles marķējumam)

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS 60 MG****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Roteas 60 mg apvalkotās tabletes
edoxaban

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg edoksabāna (tosilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
10 x 1 apvalkotā tablete
50 x 1 apvalkotā tablete
100 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Roteas 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS AR 10 APVALKOTĀM TABLETĒM 60 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Roteas 60 mg apvalkotās tabletes
edoxaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Berlin-Chemie (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS AR 14 APVALKOTĀM TABLETĒM 60 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Roteas 60 mg apvalkotās tabletes
edoxaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Berlin-Chemie (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P., O., T., C., Pk., S., Sv.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS AR 10 X 1 APVALKOTO TABLETI 60 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Roteas 60 mg apvalkotās tabletes
edoxaban

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Berlin-Chemie (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS UN MARKĒJUMS ABPE PUDELEI 60 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Roteas 60 mg apvalkotās tabletes
edoxaban

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg edoksabāna (tosilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1152/030 90 apvalkotās tabletes (ABPE pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles. (formulējums piemērojams tikai pudeles marķējumam)

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Roteas 60 mg (piemērojams tikai ārējam kartona iepakojumam, nav piemērojams pudeles marķējumam)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. (piemērojams tikai ārējam kartona iepakojumam, nav piemērojams pudeles marķējumam)

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC (piemērojams tikai ārējam kartona iepakojumam, nav piemērojams pudeles marķējumam)
SN (piemērojams tikai ārējam kartona iepakojumam, nav piemērojams pudeles marķējumam)
NN (piemērojams tikai ārējam kartona iepakojumam, nav piemērojams pudeles marķējumam)

PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE

PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE

Roteas

apvalkotās tabletes

edoxaban

Šo kartīti vienmēr nēsājjiet sev līdzi.

Pirms terapijas un medicīniskas iejaukšanās uzrādiet to savam veselības aprūpes speciālistam, farmaceitam, ķirurgam un zobārstam.

INFORMĀCIJA PAR PACIENTU

Pacienta vārds, uzvārds:

Dzimšanas datums:

Ārkārtas gadījumos, lūdzu, sazinieties ar:

Vārds, uzvārds:

Tālruna Nr.:

INFORMĀCIJA PAR TERAPIJU

(Aizpilda ārsts)

Zāles Roteas parakstītas lietošanai vienreiz dienā, deva: mg

Lietošana uzsākta: / (mm/gg)

Asinsgrupa:

Citas zāles/slimības:

INFORMĀCIJA PAR ZĀĻU IZRAKSTĪTĀJU

Lai uzzinātu vairāk, kā arī ārkārtas gadījumā, lūdzu, sazinieties ar:

Ārsta vārds, uzvārds:

Tālruna numurs, prakses zīmogs:

Ārsta paraksts:

INFORMĀCIJA VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM

- Roteas ir iekšķīgi lietojams antikoagulants, Xa faktora inhibitors.
- Ja nepieciešama invazīva procedūra, Roteas lietošana ir jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms tās un jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.
- Roteas var palielināt asiņošanas risku. Klīniski nozīmīgas asiņošanas gadījumā terapija nekavējoties jāpārtrauc.

- Tādi koagulācijas testi kā starptautiskais standartizētais koeficients (*international normalised ratio* – INR), protrombīna laiks (PL) un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) Roteas iedarbības mērīšanai nav piemēroti. Tomēr kalibrēta anti-Xa faktora analīze var palīdzēt klīnisko lēmumu pieņemšanā.

Plašāku informāciju lasiet zāļu aprakstā.

Berlin-Chemie [LOGO]

PAR TERAPIJU

Jums parakstītas zāles Roteas, antikoagulants, kas sašķidrina asinis un palīdz novērst asins recekļu veidošanos. Ir ļoti svarīgi zāles lietot tieši tā, kā to norādījis ārsts.

- Ja devas lietošana nejauši izlaista, lietojiet devu nekavējoties un tad turpiniet nākamajā dienā kā parasti, bet vienā dienā nelietojiet dubultu parakstīto devu.
- Nekonsultējoties ar ārstu, nesāciet lietot citas zāles (arī ne bezrecepšu medikamentus).
- Nekonsultējoties ar ārstu, nepārtrauciet lietot Roteas, jo tas var palielināt asins recekļu veidošanās risku.
- Lūdzu, izlasiet lietošanas instrukciju, kas atrodama katrā Roteas iepakojumā.

KĀDOS GADĪJUMOS MEKLĒT MEDICĪNISKU PALĪDZĪBU

ASIŅOŠANAS RISKS

Tādu antikoagulantu kā Roteas lietošana var palielināt asiņošanas risku. Tāpēc ir svarīgi zināt asiņošanas iespējamās pazīmes un simptomus un **nekavējoties** konsultēties ar ārstu, ja novērojat kaut ko no šeit minētā.

- Zilumi vai asiņošana zem ādas.
- Asinis urīnā.
- Asiņu atklepošana.
- Asins un kafijas biežumiem līdzīgas atņemtas masas.
- Deguna asiņošana un ilgstoši asiņojošas brūces.
- Izkārnījumi darvas krāsā.
- Reibonis un pēkšņas galvassāpes.
- Neizskaidrojams nogurums.
- Patoloģiska asiņošana no maksts, intensīvākas vai garākas menstruācijas.

Ikvienu neparastu simptoma parādīšanās gadījumā konsultējieties ar ārstu.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Roteas 15 mg apvalkotās tabletes

Roteas 30 mg apvalkotās tabletes

Roteas 60 mg apvalkotās tabletes

edoxaban

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Roteas un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Roteas lietošanas
3. Kā lietot Roteas
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Roteas
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Roteas un kādam nolūkam tās lieto

Roteas satur aktīvo vielu edoksabānu, kas pieder antikoagulantu zāļu grupai. Šīs zāles aizkavē asins trombu veidošanos. Tās bloķē Xa faktora, kas ir svarīga asins sarecēšanas sastāvdaļa, aktivitāti.

Roteas lieto pieaugušajiem:

- **lai novērstu asins recekļu veidošanos galvas smadzenēs (insultu) un citos organisma asinsvados**, ja viņiem ir neregulāra sirdsdarbība, ko sauc par nevalvulāru priekškambaru mirgošanu, un vismaz viens papildu riska faktors, piemēram, sirds mazspēja, agrāk bijis insults vai augsts asinsspiediens;
- **lai ārstētu asins recekļus kāju vēnās (dziļo vēnu trombozi) un plaušu asinsvados (plaušu emboliju) un aizkavētu asins recekļu atkārtotu veidošanos** kāju un/vai plaušu asinsvados.

2. Kas Jums jāzina pirms Roteas lietošanas

Nelietojiet Roteas šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret edoksabānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva asiņošana;
- ja Jums ir slimība vai stāvoklis, kas paaugstina smagas asiņošanas risku (piemēram, kuņģa čūla, smadzeņu trauma vai asiņošana smadzenēs, vai nesen pārciesta smadzeņu vai acu operācija);
- ja Jūs lietojat citas zāles, lai aizkavētu asins recekļu veidošanos (piemēram, varfarīnu, dabigatrānu, rivaroksabānu, apiksabānu vai heparīnu), izņemot gadījumus, kad maināt antikoagulantu terapiju vai Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un Jūs lietojat heparīnu caur šo katetru, lai uzturētu tā caurejamību;
- ja Jums ir aknu slimība, kas var paaugstināt asiņošanas risku;
- ja Jums ir nekontrolēti augsts asinsspiediens;
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Roteas lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu,

- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, kas varētu būt iespējams, ja Jums ir kāds no šiem stāvokļiem:
 - termināla nieru mazspēja vai ja Jums veic dialīzi;
 - smaga aknu slimība;
 - ar asiņošanu saistīti traucējumi;
 - acu aizmugurējās daļas asinsvadu slimība (retinopātija);
 - nesena asiņošana smadzenēs (intrakraniāla vai intracerebrāla asiņošana);
 - problēmas saistībā ar smadzeņu vai mugurkaula asinsvadiem;
- ja Jums ir mehānisks sirds vārstulis.

Roteas 15 mg drīkst lietot tikai tad, ja pāriet no Roteas 30 mg lietošanas uz K vitamīna antagonistu (piemēram, varfarīnu) (skatīt 3. punktu “Kā lietot Roteas”).

Īpaša piesardzība, lietojot Roteas, nepieciešama šādos gadījumos:

- ja Jūs zināt, ka Jums ir slimība, ko sauc par antifosfolipīdu sindromu (imūnsistēmas traucējumi, kas paaugstina asins recekļu veidošanās risku), izstāstiet to savam ārstam, kurš izlems, vai varētu būt nepieciešams mainīt ārstēšanu.

Ja Jums nepieciešama operācija,

- ir ļoti svarīgi lietot Roteas pirms un pēc operācijas tieši tajā laikā, kad to norādījis ārsts. Ja iespējams, Roteas lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms operācijas. Ārsts noteiks, kad atsākt Roteas lietošanu.
- Ārkārtas gadījumos ārsts palīdzēs noteikt atbilstošo rīcību attiecībā uz Roteas.

Bērni un pusaudži

Roteas nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Roteas

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ja Jūs lietojat kaut ko no tālāk norādītā:

- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazolu);
- zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai (piemēram, dronedaronu, hinidīnu, verapamilu);
- citas zāles, lai mazinātu asins recēšanu (piemēram, heparīnu, klopīdogrelu vai K vitamīna antagonistus, piemēram, varfarīnu, acenokumarolu un fenpropumonu, vai dabīgatrānu, rivaroksabānu, apiksabānu);
- antibiotikas (piemēram, eritromicīnu, klaritromicīnu);
- zāles, lai novērstu orgāna atgrūšanu pēc transplantācijas (piemēram, ciklosporīnu);
- pretiekaisuma un pretsāpju zāles (piemēram, naproksēnu vai acetilsalicilskābi);
- antidepresantus, ko sauc par selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem vai serotonīna–norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pastāstiet par to ārstam pirms Roteas lietošanas, jo šīs zāles var pastiprināt Roteas iedarbību un nevēlamas asiņošanas iespējamību. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar Roteas un vai nepieciešama novērošana.

Ja Jūs lietojat kaut ko no tālāk norādītā:

- zāles pret epilepsiju (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu);
- asinszāli, augu izcelsmes zāles nemiera un vieglas depresijas ārstēšanai;
- rifampicīnu, antibiotisku līdzekli.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pastāstiet par to ārstam pirms Roteas lietošanas, jo var mazināties Roteas iedarbība. Jūsu ārsts izlems, vai Jūs jāārstē ar Roteas un vai nepieciešama novērošana.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Roteas, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Ja pastāv grūtniecības iespējamība, Roteas lietošanas laikā izmantojiet drošu pretapaugļošanās līdzekli. Ja Roteas lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pastāstiet to ārstam, kurš izlems, kā Jūs ārstēt.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Roteas neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Roteas

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

Ieteicamā deva ir viena **60 mg** tablete vienreiz dienā.

- **Ja Jums ir nieru darbības traucējumi**, ārsts devu var samazināt līdz vienai **30 mg** tabletei vienreiz dienā.
- **Ja Jūsu ķermeņa masa nepārsniedz 60 kg**, ieteicamā deva ir viena **30 mg** tablete vienreiz dienā.
- **Ja ārsts ir parakstījis zāles, ko sauc par P-gp inhibitoriem:** ciklosporīnu, dronedaronu, eritromicīnu vai ketokonazolu, ieteicamā deva ir viena **30 mg** tablete vienreiz dienā.

Kā lietot tableti

Tablete jānorij, ieteicams, uzdzerot ūdeni.
Roteas var lietot kopā ar uzturu vai tukšā dūšā.

Ja Jums ir grūti norīt veselu tableti, konsultējieties ar ārstu par citiem Roteas lietošanas veidiem. Tableti var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai ābolu biezeni tieši pirms tās lietošanas. Ja nepieciešams, ārsts var dot Jums sasmalcināto Roteas tableti arī caur zondi, kas ievadīta caur degunu (nazogastrālo zondi) vai zondi kuņģī (gastrālo barošanas zondi).

Ārsts var mainīt Jūsu ārstēšanos ar antikoagulantiem, kā aprakstīts tālāk.

Pāreja no K vitamīna antagonistiem (piemēram, varfarīna) uz Roteas

Pārtrauciet K vitamīna antagonista (piemēram, varfarīna) lietošanu. Ārstam būs jāveic Jums asins analīzes, un viņš norādīs, kad jāsāk lietot Roteas.

Pāreja no iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem, kas nav KVA, (dabigatrāna, rivaroksabāna vai apiksabāna) uz Roteas

Pārtrauciet iepriekšējo zāļu (piemēram, dabigatrāna, rivaroksabāna vai apiksabāna) lietošanu un nākamās plānotās devas laikā sāciet lietot Roteas.

Pāreja no parenterāli ievadāmiem antikoagulantiem (piemēram, heparīna) uz Roteas

Pārtrauciet antikoagulanta (piemēram, heparīna) lietošanu un nākamās paredzētās antikoagulanta devas laikā sāciet lietot Roteas.

Pāreja no Roteas uz K vitamīna antagonistiem (piemēram, varfarīnu)

Ja pašlaik lietojat **60 mg Roteas**:

ārsts Jums teiks samazināt Roteas devu uz 30 mg tableti vienreiz dienā un lietot to kopā ar K vitamīna antagonistu (piemēram, varfarīnu). Ārstam būs jāveic Jums asins analīzes, un viņš norādīs, kad jāpārtrauc lietot Roteas.

Ja pašlaik lietojat **30 mg (samazināto devu) Roteas**:

ārsts Jums teiks samazināt Roteas devu uz 15 mg tableti vienreiz dienā un lietot to kopā ar K vitamīna antagonistu (piemēram, varfarīnu). Ārstam būs jāveic Jums asins analīzes, un viņš norādīs, kad jāpārtrauc lietot Roteas.

Pāreja no Roteas uz iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem, kas nav KVA, (dabigatrānu, rivaroksabānu vai apiksabānu)

Pārtrauciet lietot Roteas un nākamās paredzētās Roteas devas laikā sāciet lietot antikoagulantu, kas nav KVA, (piemēram, dabigatrānu, rivaroksabānu vai apiksabānu).

Pāreja no Roteas uz parenterāli ievadāmiem antikoagulantiem (piemēram, heparīnu)

Pārtrauciet lietot Roteas un nākamās paredzētās Roteas devas laikā sāciet lietot parenterāli ievadāmo antikoagulantu (piemēram, heparīnu).

Pacienti, kam paredzēta kardioversija

Ja patoloģiskas sirdsdarbības dēļ Jums ir nepieciešams veikt procedūru, ko sauc par kardioversiju, lai atjaunotu normālu ritmu, lietojiet Roteas reizēs, kad ārsts to norādījis, lai aizsargātos pret asins recekļu veidošanos smadzeņu un citos asinsvados organismā.

Ja esat lietojis Roteas vairāk nekā noteikts

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat lietojis pārāk daudz Roteas tablešu.

Ja esat lietojis Roteas vairāk nekā ieteikts, Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks.

Ja esat aizmirsis lietot Roteas

Tablete jālieto nekavējoties un pēc tam jāturpina nākamajā dienā, lietojot tableti vienreiz dienā kā parasti. Nelietojiet dubultu devu tajā pašā dienā, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Roteas

Nepārtrauciet Roteas lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu, jo Roteas ārstē un novērš smagas slimības.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāji ar ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā citas līdzīgas zāles (zāles asins recēšanas mazināšanai), Roteas var izraisīt asiņošanu, kas var būt iespējami bīstama dzīvībai. Dažos gadījumos asiņošana var būt slēpta.

Ja Jums rodas jebkāda asiņošana, kas pati nepāriet, vai ja Jums rodas pārmērīgas asiņošanas pazīmes (izteikts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizskaidrojams pietūkums), nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Jūsu ārsts var izlemt veikt rūpīgāku novērošanu vai mainīt zāles.

Vispārējs iespējamo blakusparādību saraksts:

Bieži (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

- sāpes vēderā;
- patoloģiski aknu asins analīžu rādītāji;
- ādas vai zemādas audu asiņošana;
- anēmija (zems eritrocītu līmenis asinīs);
- deguna asiņošana;
- maksts asiņošana;
- izsitumi;
- zarnu asiņošana;
- mutes un/vai rīkles asiņošana;
- asinis urīnā;
- asiņošana pēc traumas (dūriena);
- kuņģa asiņošana;
- reibonis;
- slikta pašsajūta;
- galvassāpes;
- nieze.

Retāk (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

- acu asiņošana;
- ķirurģiskas brūces asiņošana pēc operācijas;
- asinis siekalās, klepojot;
- asiņošana smadzenēs;
- cita veida asiņošana;
- samazināts trombocītu skaits asinīs (kas var ietekmēt recēšanu);
- alerģiska reakcija;
- nātrene.

Reti (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 1000)

- asiņošana muskuļos;
- asiņošana locītavās;
- asiņošana vēderdobumā;
- asiņošana sirdī;
- asiņošana galvaskausā;
- asiņošana pēc ķirurģiskas procedūras;
- alerģisks šoks;
- jebkuras ķermeņa daļas pietūkums alerģiskas reakcijas dēļ.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- asiņošana nierē, dažreiz urīnā parādoties asinīm, kas noved pie nieru nespējas normāli darboties (ar antikoagulantiem saistīta nefropātija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Roteas

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “Der.līdz” un uz katra blisteriepakojuma vai pudeles pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Roteas satur

- Aktīvā viela ir edoksabāns (tosilāta veidā).

Roteas 15 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 15 mg edoksabāna (tosilāta veidā).

Roteas 30 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 30 mg edoksabāna (tosilāta veidā).

Roteas 60 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 60 mg edoksabāna (tosilāta veidā).

- Citas sastāvdaļas ir:

Roteas 15 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols: mannīts (E421), preželatinēta ciete, krospovidons (E1202), hidroksipropilceluloze (E463), magnija stearāts (E470b).

Apvalks: hipromeloze (E464), makrogols (8000), titāna dioksīds (E171), talks (E553b), karnaubas vasks, sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Roteas 30 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols: mannīts (E421), preželatinēta ciete, krospovidons (E1202), hidroksipropilceluloze (E463), magnija stearāts (E470b).

Apvalks: hipromeloze (E464), makrogols (8000), titāna dioksīds (E171), talks (E553b), karnaubas vasks, sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Roteas 60 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols: mannīts (E421), preželatinēta ciete, krospovidons (E1202), hidroksipropilceluloze (E463), magnija stearāts (E470b).

Apvalks: hipromeloze (E464), makrogols (8000), titāna dioksīds (E171), talks (E553b), karnaubas vasks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Roteas ārējais izskats un iepakojums

Roteas 15 mg apvalkotās tabletes ir oranžas, apaļas (diametrs 6,7 mm) ar vienā pusē iespiestu uzrakstu “DSC L15”.

Tās ir pieejamas blisteros kastītēs pa 10 apvalkotām tabletēm vai dozējamu vienību blisteros kastītēs pa 10 x 1 apvalkotai tabletei.

Roteas 30 mg apvalkotās tabletes ir rozā, apaļas (diametrs 8,5 mm) ar vienā pusē iespiestu uzrakstu “DSC L30”.

Tās ir pieejamas blisteros kastītēs pa 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 vai 100 apvalkotām tabletēm vai dozējamu vienību blisteros kastītēs pa 10 x 1, 50 x 1 vai 100 x 1 apvalkotai tabletei, vai pudelēs pa 90 apvalkotām tabletēm.

Roteas 60 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, apaļas (diametrs 10,5 mm) ar vienā pusē iespiestu uzrakstu “DSC L60”.

Tās ir pieejamas blisteros kastītēs pa 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 vai 100 apvalkotām tabletēm vai dozējamu vienību blisteros kastītēs pa 10 x 1, 50 x 1 vai 100 x 1 apvalkotai tabletei, vai pudelēs pa 90 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vācija

Ražotājs

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tél/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
Tél/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
Tlf.: +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

Nederland

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
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

España

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

France

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tél: +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
Sími: +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

Norge

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.