

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita

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

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita

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

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita

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

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita

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

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požoloġija

Il-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 1: Sommarju ta' požoloġija f'NVAF u VTE (DVT u PE)

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

Doża maqbuża

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

Kif taqleb għal u minn edoxaban

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

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

Kif taqleb għal edoxaban		
Minn	Għal	Rakkomandazzjoni
Antagonist ta' vitamina K (VKA)	Edoxaban	Waqqaf il-VKA u ibda edoxaban meta l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) ikun $ta' \leq 2.5$.
Antikoagulant orali ħlief VKA - dabigatran - rivaroxaban - apixaban	Edoxaban	Waqqaf dabigatran, rivaroxaban or apixaban u ibda edoxaban fil-ħin tad-doża mhux tal-antikoagulant orali li jkun imiss (ara sezzjoni 5.1).
Antikoagulant parenterali	Edoxaban	Dawn il-prodotti mediċinali m'għandhomx jingħataw fl-istess ħin. Antikoagulant taħt il-ġilda (i.e. eparina ta' piż molekulari baxx (LMWH), fondaparinux): Waqqaf l-antikoagulant taħt il-ġilda u ibda edoxaban fil-ħin tad-doża skedata li jkun imiss tal-antikoagulant taħt il-ġilda.
		Eparina mhux frazzjonata ġol-vini (UFH - unfractionated heparin): Waqqaf l-infużjoni u ibda edoxaban 4 sigħat wara.

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

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

Indeboliment tal-kliwi

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

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

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

- Għal kreatinina f'µmol/L:

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

- Għal kreatinina f'mg/dL:

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

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

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

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

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

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

Piż tal-gisem

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

Sess tal-persuna

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

L-użu fl-istess hin ta' Roteas ma' inibituri ta' P-glikoproteina (P-gp)

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

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

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

Pazjenti li tkun se ssirilhom kardjoverżjoni

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Edoxaban mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti mill-età tat-twelid sa 18-il sena b'avveniment ta' VTE kkonfermat (PE u/jew DVT) għax l-effikaċja ma għiex determinata. *Data* disponibbli f'pazjenti b'VTE hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

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

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

Inkella, il-pilloli Roteas jistgħu jitfarrku u jiġu sospizi f'ammont żgħir ta' ilma u jingħataw immedjament permezz ta' tubu nasogastriku jew tubu gastriku għall-ikel li wara għandu jiġi mlaħħal bl-ilma (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli Roteas mfarrka jkunu stabbli fl-ilma u fil-puree tat-tuffieħ għal sa 4 sigħat.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

sezzjoni 6.1.

Emorraġija attiva klinikament sinifikanti.

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

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

Pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata.

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

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Riskju emorraġiku

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

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

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

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

Prodott mediċinali speċifiku li jregġa' lura lill-antikoagulant għal edoxaban mhuwiex disponibbli (ara sezzjoni 4.9).

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

Anzjani

L-għoti flimkien ta' edoxaban ma' acetylsalicylic acid (ASA) f'pazjenti anzjani għandu jintuża

b'kawtela minhabba riskju ta' emorraġija potenzjalment oghla (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-kliewi

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

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

Funzjoni tal-kliewi f'NVAF

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

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

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

Twaqqif għal operazzjoni u interventi oħrajn

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

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

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw l-emostasi

L-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi jista' jżid ir-riskju ta' emorraġija. Dawn jinkludu ASA, inibituri tal-plejtlits P2Y₁₂, mediċini antitrombotiċi oħrajn, terapija fibrinolitika, inibituri selettivi ta' assorbiment mill-ġdid ta' serotoninina (SSRIs, *selective serotonin reuptake inhibitors*) jew inibituri ta' assorbiment mill-ġdid ta' serotoninina norepinefrina (SNRIs, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*), u mediċini mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs) kronika (ara sezzjoni 4.5).

Valvoli prostetiċi tal-qalb u stenożi mitrali moderata sa severa

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

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

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

Pazjenti b'kanċer attiv

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

Pazjenti bis-sindrome antifosfolipid

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

Parametri tal-koagulazzjoni fil-laboratorju

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

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

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

Inibituri ta' P-gp

Edoxaban hu sottostrat għat-trasportatur tal-effluss P-gp. Fi studji farmakokinetiċi (PK), l-għoti fl-istess hin ta' edoxaban mal-inibituri ta' P-gp ciclosporin, dronedarone, erythromycin, ketoconazole, quinidine, jew verapamil irriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' edoxaban fil-plażma. L-użu fl-istess hin ta' edoxaban ma' ciclosporin, dronedarone, erythromycin, jew ketoconazole, jeħtieġ tnaqqis fid-doża għal 30 mg darba kuljum. L-użu fl-istess hin ta' edoxaban ma' quinidine, verapamil, jew amiodarone m'għandux bżonn ta' tnaqqis fid-doża bbażat fuq dejta klinika (ara sezzjoni 4.2). L-użu ta' edoxaban ma' inibituri oħrajn ta' P-gp li jinkludu inibituri tal-protease tal-virus tal-immunodeficijenza umana (human immunodeficiency virus, HIV) ma ġiex studjat.

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

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

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

- *Quinidine*: Quinidine 300 mg darba kuljum f'jiem 1 u 4 u tliet darbiet kuljum f'jiem 2 u 3, ma' doża waħda fl-istess hin ta' edoxaban 60 mg f'jum 3 żied l-AUC ta' edoxaban fuq perjodu ta' 24 siegħa b'77% u $s-C_{max}$ b'85%, rispettivament.
- *Verapamil*: Verapamil 240 mg darba kuljum għal 11-il jum ma' doża waħda fl-istess hin ta' edoxaban 60 mg f'jum 10 żied l-AUC u $s-C_{max}$ ta' edoxaban b'madwar 53%.
- *Amiodarone*: L-ghoti flimkien ta' amiodarone 400 mg darba kuljum ma' edoxaban 60 mg darba kuljum żied l-AUC b'40% u $s-C_{max}$ b'66%. Dan ma' ġiex ikkunsidrat li kien klinikament rilevanti. Fl-istudju ENGAGE AF-TIMI 48 f'individwi b'NVAf, ir-riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà kienu simili għal individwi bi u mingħajr l-użu ta' amiodarone fl-istess hin.
- *Clarithromycin*: Clarithromycin (500 mg darbtejn kuljum) għal 10 ijiem ma' doża waħda fl-istess hin ta' edoxaban 60 mg f'jum 9 żied l-AUC u $s-C_{max}$ ta' edoxaban b'madwar 53% u 27%, rispettivament.

Indutturi ta' P-gp

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

Sottostrati ta' P-gp

Digoxin

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

Antikoagulanti, antiplejtlits, NSAIDs u SSRIs/SNRIs

Antikoagulanti

L-ghoti flimkien ta' edoxaban ma' antikoagulanti oħrajn hu kontraindikata minhabba ż-żieda fir-riskju ta' emorraġġja (ara sezzjoni 4.3).

ASA

L-ghoti flimkien ta' ASA (100 mg jew 325 mg) u edoxaban żied il-hin ta' emorraġġja meta mqabbel ma' xi wieħed minn dawn iż-żewġ prodotti mediċinali waħidhom. L-ghoti flimkien ta' doża għolja ta' ASA (325 mg) żied is- C_{max} u l-AUC fl-istat fiss ta' edoxaban b'35% u 32%, rispettivament. L-użu kroniku fl-istess hin ta' doża għolja ta' ASA (325 mg) ma' edoxaban mhuwiex rakkomandat. L-ghoti fl-istess hin ta' doži oġġla minn 100 mg ASA għandu jitwettaq biss taħt superviżjoni medika.

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

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

Inibituri tal-plejtlits

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

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

NSAIDs

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

SSRIs/SNRIs

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

L-effett ta' edoxaban fuq prodotti mediċinali oħrajn

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

Treddigh

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' edoxaban ma ġewx determinati f'nisa li kienu qed ireddegħu. *Data* fl-annimali tindika li kien hemm eliminazzjoni ta' edoxaban fil-halib tas-sider. Għalhekk, Roteas huwa kontraindikar waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titwaqqafx/tastjieni mit-terapija.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 3 tipprovdi l-lista ta' reazzjonijiet avversi miż-żewġ studji importanti ħafna ta' Fażi 3 f'pazjenti b'VTE u NVAF kombinati għaż-żewġ indikazzjonijiet u reazzjonijiet avversi għall-prodott mediċinali identifikati wara t-tqeghid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) tal-MedDRA u l-frekwenza, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 3: Lista ta' reazzjonijiet avversi għal NVAF u VTE

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Anemija	Komuni
Tromboċitopenija	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja	
Sensittività eċċessiva	Mhux komuni
Reazzjoni anafilattika	Rari
Edema allergika	Rari
Disturbi fis-sistema nervuża	
Sturdament	Komuni
Ugħigh ta' ras	Komuni
Emorragija intrakranjali (ICH)	Mhux komuni
Emorragija subarakinojde	Rari
Disturbi fl-għajnejn	
Emorragija tal-konguntiva/sklerali	Mhux komuni
Emorragija intraokulari	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	
Emorragija perikardjali	Rari
Disturbi vaskulari	
Emorragija ohra	Mhux komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Epistassi	Komuni
Emoptisi	Mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	
Uġiġ addominali	Komuni
Emorraġija fil-parti t'isfel tal-passaġġ GI	Komuni
Emorraġija fil-parti ta' fuq tal-passaġġ GI	Komuni
Emorraġija orali/faringeali	Komuni
Dardir	Komuni
Emorraġija retroperitonali	Rari
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Żieda fil-bilirubina fid-demem	Komuni
Żieda f'gammaglutamyltransferase	Komuni
Żieda f'alkaline phosphatase	Mhux komuni
Żieda fit-transaminases	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Emorraġija tat-tessut artab tal-ġilda	Komuni
Raxx	Komuni
Ħakk	Komuni
Urtikarja	Mhux komuni
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Emorraġija intramuskolari (l-ebda sindrome tal-kompartiment)	Rari
Emorraġija intrartikulari	Rari
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	
Ematurija makroskopika/emorraġija uretrali	Komuni
Nefropatija relatata mal-antikoagulant	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Emorraġija vaġinali ¹	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Emorraġija fis-sit tat-titqiba	Komuni
Investigazzjonijiet	
Test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali	Komuni
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Emorraġija fis-sit kirurġiku	Mhux komuni
Emorraġija subdurali	Rari
Emorraġija proċedurali	Rari

¹ Ir-rati ta' rappurtaġġ huma bbażati fuq il-popolazzjoni tan-nisa fl-istudji kliniċi. Emorraġiji vaġinali ġew irrappurtati b'mod komuni f'nisa taht il-50 sena, filwaqt li ma kinux komuni f'nisa fuq il-50 sena.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Anemija emorraġika

Minhabba l-mod ta' azzjoni farmakoloġiku, l-użu ta' edoxaban jista' jkun assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' fsada moħbija jew li tidher minn kull tessut jew organu, li tista' tirriżulta f'anemija wara l-

emorraġġija. Is-sinjali, sintomi, u s-severità (inkluż riżultat fatali) se jvarjaw skont il-post u l-grad, jew skont il-vastità tal-fsada u/jew anemija (ara sezzjoni 4.9). Fl-istudji kliniċi fsada mill-mukuża (jiġifieri epistassi, gastro-intestinali, sistema ġenitali u tal-awrina) u anemija kienu osservati aktar ta' spiss waqt kura fit-tul b'edoxaban meta mqabbla ma' kura b'VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar tal-laboratorju tal-emoglobina/ematokrita jista' jkun ta' valur biex jinkixef fsad li ma jidhirx, kif meqjus xieraq. Ir-riskju ta' fsad jista' jiżdied f'ċertu gruppi ta' pazjenti eż. daww il-pazjenti bi pressjoni arterjali għolja severa mhux ikkontrollata u/jew kura fl-istess waqt li għandha effett fuq l-emostasi (ara sezzjoni 4.4). Fsada menstrwali tista' tkun intensifikata u/jew imtawwla. Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jidhru bħala dgħjufija, dehra pallida, sturdament, uġiġħ ta' ras jew nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs u xokk mhux spjegat.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' edoxaban ġiet evalwata f'żewġ studji ta' Fazi 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS u ENNOBLE-ATE) f'pazjenti pedjatriċi b'età mit-twelid sa anqas minn 18-il sena b'VTE (286 pazjent, 145 pazjent trattati b'edoxaban) u mard kardijaku b'riskju ta' avvenimenti trombotiċi (167 pazjent, 109 pazjent trattati b'edoxaban). Globalment, il-profil ta' sigurtà fit-tfal kien simili għal dak fil-popolazzjoni ta' pazjenti adulti (ara Tabella 3). B'kolloxx 16.6% tal-pazjenti pedjatriċi trattati b'edoxaban għal VTE kellhom reazzjonijiet avversi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

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

Immaniġġjar ta' fsada

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

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

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

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

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Il-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku

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

Fl-istudju importanti hafna ENGAGE AF-TIMI 48 (studju ta' Fazi 3, xprunat minn każijiet, multiċentriku, li fih il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, double-dummy, grupp parallel), 21,105 individwu, b'punteġġ medju ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, pressjoni għolja, età ta' ≥ 75 sena, dijabete mellitus, puplesija (CHADS₂) ta' 2.8, intgħażlu b'mod każwali jew għall-grupp ta' kura li ngħata edoxaban 30 mg darba kuljum, jew għall-grupp ta' kura li ngħata edoxaban 60 mg darba kuljum jew warfarin. L-individwi fiż-żewġ gruppi ta' kura b'edoxaban kellhom doża mnaqqsa bin-nofs jekk xi wiehed jew aktar mill-fatturi kliniċi li ġejjin kienu preżenti: indeboliment moderat tal-kliewi (CrCl 30 – 50 mL/min), piż baxx tal-ġisem (60 kg) jew l-użu fl-istess hin ta' inibituri speċifiċi ta' P-gp (verapamil, quinidine, dronedarone).

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

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

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

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

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

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

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

^a Individwu jista' jiġi rrapprezentat f'ringieli multipli.

^b Ir-rata ta' avvenimenti (%/yr) hi kkalkulata b'hala n-numru ta' avvenimenti/individwu-sena esponiment.

^c il-valur p two-sided hu bbażat fuq il-margni ta' noninferjorità ta' 1.38.

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

F'analizijiet tas-sottogruppi, għal individwi fil-grupp ta' kura ta' 60 mg li tnaqqsitilhom id-doża għal 30 mg fl-istudju ENGAGE AF-TIMI 48 (minhabba piż tal-ġisem ta' ≤ 60 kg, indeboliment moderat tal-kliewi, jew l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' P-gp), ir-rata ta' avvenimenti kienet: 2.29% kull sena għall-punt ahhari primarja, meta mqabbla mar-rata ta' avvenimenti ta' 2.66% kull sena għall-individwi mqabbla fil-grupp ta' warfarin [HR (95% CI): 0.86 (0.66, 1.13)].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 6: Każijiet ta' emorraġija fl-istudju ENGAGE AF-TIMI 48 - analiżi tas-sigurtà matul il-kura

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

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

^a Ir-rata ta' każijiet (%/yr) hi kkalkulata bħala n-numru ta' każijiet/individwu-sena esponiment.

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

^c 'Kull emorraġija kkonfermata' jinkludi dawk li l-aġġudikatur iddefinixxa bħala klinikament osservat.

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

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

Tabella 7: Numru ta' avvenimenti ta' emorraġija maġġuri skont il-kategorija ta' CrCl f'ENGAGE AF-TIMI 48, analiżi dwar is-sigurtà waqt il-kura^a

Sottogrupp ta' CrCl (mL/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	Numru ta' avvenimenti	Rata ta' avvenimenti (%/sena)	n	Numru ta' avvenimenti	Rata ta' avvenimenti (%/sena)	
≥ 30 sa ≤ 50	1,302	96	3.91	1,305	128	5.23	0.75 (0.58, 0.98)
> 50 sa ≤ 70	2,093	148	3.31	2,106	171	3.77	0.88 (0.71, 1.10)
> 70 sa ≤ 90	1,661	108	2.88	1,703	119	3.08	0.93 (0.72, 1.21)
> 90 sa ≤ 110	927	29	1.33	960	56	2.48	0.54 (0.34, 0.84)
> 110 sa ≤ 130	497	20	1.70	469	24	2.14	0.79 (0.44, 1.42)
> 130	462	13	1.18	418	21	2.08	0.58 (0.29, 1.15)

Tabella 8: Numru ta' avvenimenti ta' emorraġija fatali skont il-kategorija ta' CrCl f'ENGAGE AF-TIMI 48, analiżi dwar is-sigurtà waqt il-kura^a

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

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

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

Taqsiriet: N = numru ta' individwi fil-popolazzjoni mITT fil-perjodu globali tal-istudju;

mITT = intenzjoni ta' kura modifikata; n = numru ta' pazjenti fis-sottogrupp; HR = proporzjon ta' periklu kontra warfarin, CI = intervall ta' kunfidenza.

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

^a Waqt il-Kura: Żmien mill-ewwel doża tal-prodott mediċinali tal-istudju sal-aħħar doża u 3 ijiem.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^c Il-valur p hu għall-margni ta' noninferjorità definita minn qabel ta' 1.5.

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 11: Każijiet ta' emorraġija fl-istudju Hokusai-VTE - analizi tas-sigurtà fil-perjodu meta l-individwi kienu fuq il-kura^a

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

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

^a Fil-perjodu meta l-individwi kienu fuq il-kura: żmien mill-ewwel doża tal-prodott mediċinali tal-istudju sal-aħħar doża u 3 ijiem.

^b Punt aħħari tas-sigurtà primarja: emorraġija klinikament rilevanti (kompost ta' emorraġija maġġuri u emorraġija klinikament rilevanti mhux maġġuri).

F'analizijiet tas-sottogruppi, għal individwi li tnaqqis ilhom id-doża għal 30 mg fl-istudju Hokusai-VTE minhabba piż tal-ġisem ta' ≤ 60 kg, indeboliment moderat tal-kliwi, jew l-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' P-gp, 58 (7.9%) ta' individwi li ngħataw doża imnaqqsata ta' edoxaban 30 mg u 92 (12.8%)

ta' individwi li ngħataw doża mnaqqsa ta' warfarin, kellhom avveniment ta' emorraġija maġġuri jew CRNM [HR (95%): 0.62 (0.44, 0.86)].

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

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

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

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

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

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

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

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

Pazjenti li tkun se ssirilhom kardjoverżjoni

Twettaq studju multicentriku, prospettiv, open-label, b'evalwazzjoni blinded tal-punt aħħari (ENSURE-AF), li fih 2,199 individwu ntgħażlu b'mod każwali (li qatt ma rċiew antikoagulant orali fil-passat u kkurati minn qabel) b'NVAF mhux valvulari skedata għal kardjoverżjoni, biex jipparaguna edoxaban 60 mg darba kuljum ma' enoxaparin/warfarin biex iżomm INR terapewtika ta' 2.0 sa 3.0 (magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1), it-TTR medja fuq warfarin kienet ta' 70.8%. Total ta' 2,149 individwu ġew ikkurati jew b'edoxaban (N = 1,067) jew enoxaparin/warfarin (N = 1,082). L-individwi fil-grupp ta' kura ta' edoxaban irċiew doża ta' 30 mg darba kuljum jekk xi wiehed jew aktar mill-fatturi kliniċi li ġejjin kienu preżenti: indeboliment moderat tal-kliewi

(CrCl 30 – 50 mL/min), piż baxx tal-ġisem (≤ 60 kg) jew l-użu fl-istess hin ta' inibituri speċifiċi ta' P-gp. Il-maġġoranza tal-individwi fil-gruppi ta' edoxaban u warfarin kellhom kardjoverżjoni mwettqa (83.7% u 78.9%, rispettivament) jew kienu konvertiti awtomatikament (6.6% u 8.6%, rispettivament). Intużat kardjoverżjoni ggwidata permezz ta' TEE (fi żmien 3 ijiem mill-bidu) jew konvenzjonali (mill-inqas 21 jum ta' kura minn qabel). L-individwi inżammu fuq il-kura għal 28 jum wara l-kardjoverżjoni.

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà, l-effikaċja, il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' edoxaban f'individwi pedjatriċi b'età mit-twelid sa 18-il sena b'VTE u mard kardijaku b'riskju ta' avvenimenti trombotiċi ġew evalwati f'żewġ studji ta' Fażi 3, Hokusai VTE PEDIATRICS u ENNOBLE-ATE (ara sezzjoni 4.2). L-istudju pedjatriku piviali, Hokusai VTE PEDIATRICS, huwa deskritt taht.

L-istudju piviali (Hokusai VTE PEDIATRICS) kien studju ta' Fażi 3, b'ħafna ċentri, ikkontrollat, b'għażla arbitrarja, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża, biex jevalwa il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' edoxaban u jqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' edoxaban ma' terapija b'antikoagulant bħala trattament standard (grupp ta' kontroll) f'individwi pedjatriċi mill-età tat-twelid sa anqas minn 18-il sena bi tromboemboliżmu kkonfermat fil-vini (VTE, venous thromboembolism).

L-iskop finali primarju ta' effikaċja kien l-iskop finali kompost ta' mard tromboemboliku fil-vini rikorrenti bis-sintomi, mewt minħabba VTE, u l-ebda bidla jew estensjoni tal-piż trombotiku matul il-perjodu tal-ewwel 3 xhur (it-tul ta' żmien intenzjonat ta' trattament kien minn 6 ġimgħat sa 12-il ġimgħa għal pazjenti pedjatriċi b'età mit-twelid sa anqas minn 6 xhur).

Id-dożi ta' edoxaban ittestjati f'Hokusai VTE PEDIATRICS ġew stabbiliti skont l-età u l-piż. Tnaqqis fid-doża ġie rakkomandat abbażi ta' fatturi kliniċi, inkluż il-funzjoni tal-kliwi u l-użu fl-istess waqt ma' inibituri ta' P-gp (Tabella 12).

Tabella 12: Id-doża ta' edoxaban ittestajata fl-istudju Hokusai VTE PEDIATRICS

Età fid-Data tal-Kunsens	Piż tal-Ġisem	Doża (Pillola) ^a	Doża (Suspensjoni) ^a	Tnaqqis fid-Doża ^b
12 sa < 18-il sena	≥ 60 kg	60 mg	NA	45 mg
	≥ 30 u <60 kg	45 mg	NA	30 mg
	< 5es perċentil għall-età	30 mg	NA	NA
6 snin sa < 12-il sena	< 60 kg; doża mogħtija bbażata fuq mg/kg	NA	1.2 mg/kg (massimu 45 mg)	0.8 mg/kg (massimu ta' 45 mg)
Sentejn sa < 6 snin	Doża mogħtija bbażata fuq mg/kg	NA	1.4 mg/kg (massimu 45 mg)	0.7 mg/kg (massimu 24 mg)
6 xhur sa < sentejn	Doża mogħtija bbażata fuq mg/kg	NA	1.5 mg/kg (massimu 45 mg)	0.75 mg/kg (massimu 24 mg)
> 28 ġurnata sa < 6 xhur	Doża mogħtija bbażata fuq mg/kg	NA	0.8 mg/kg (massimu 12-il mg)	0.4 mg/kg (massimu ta' 6 mg)
Twelid (38 ġimgha ta' tqala) sa ≤ 28 ġurnata	Doża mogħtija bbażata fuq mg/kg	NA	0.4 mg/kg (massimu 6 mg)	0.4 mg/kg (massimu ta' 6 mg)

NA = ma japplikax

^a L-individwi nġataw istruzzjonijiet biex jieħdu edoxaban (pilloli jew granijiet) mill-halq darba kuljum, fl-istess hin kuljum, mal-ikel jew mingħajru. Il-pilloli kellhom jinbelghu ma' tazza ilma.

^b abbażi ta' fatturi kliniċi, inkluż il-funzjoni renali (indeboliment minn modeart sa sever tal-kliewi b'rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) ta' 10-20, 20-35, 30-50 mL/min/1.73m² għal individwi b'etajiet > 4 ġimghat u ≤ 8 ġimghat, > 8 ġimghat u ≤ sentejn, > sentejn u ≤ 12-il sena; eGFR 35-55 mL/min/1.73m² għas-subien > 12 u < 18-il sena; u eGFR 30-50 mL/min/1.73m² għall-bniet > 12 u < 18-il sena) u l-użu fl-istess waqt ma' inibituri ta' P-gp (eż.: ciclosporin, dronedarone, erythromycin, ketoconazole).

Total ta' 290 individwu ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-istudju: 147 fil-grupp ta' edoxaban u 143 fil-grupp ta' kontroll bi trattament standard, li minnhom 286 individwu ħadu tal-anqas doża wahda tal-medicina tal-istudju (mITT); 145 individwu fil-grupp ta' edoxaban u 141 individwu fil-grupp ta' kontroll. Madwar nofs tat-total tal-individwi kienu rġiel (52.4%) u l-maġġoranza tal-individwi trattati kienu bojod (177 [61.9%] individwu). Il-medja tal-piż kienet 45.35 kg u l-medja tal-BMI kienet 20.4 kg/m². B'kollox, 167 (58.4%) individwu kienu fil-koorti ta' 12 sa < 18-il sena, 44 (15.4%) individwu kienu fil-koorti ta' 6 snin sa < 12-il sena, 31 (10.8%) individwu kienu fil-koorti ta' sentejn sa < 6 snin, 28 (9.8%) individwu kienu fil-koorti ta' 6 xhur sa < sentejn, u 16-il individwu (5.6%) kienu fil-koorti ta' 0 sa < 6 xhur. Total ta' 28 (19.3%) tifel u tifla fil-grupp ta' edoxaban u 31 (22.0%) tifel u tifla fil-grupp ta' kontroll kellhom storja medika ta' neoplażmi. It-tip ta' avveniment originali kien DVT b'PE jew mingħajru f' 125 (86.2%) minn 145 tifel u tifla fil-grupp ta' edoxaban u 121 (85.8%) minn 141 tifel u tifla fil-grupp ta' kontroll, filwaqt li l-każijiet li kien fadal, 20 (13.8%) fil-grupp ta' edoxaban u 20 (14.2%) fil-grupp ta' kontroll kienu PE mingħajr DVT. DVTs kienu lokalizzati l-aktar frekwenti fir-riglejn (50 (34.5%) u 44 (31.2%) tal-każijiet fil-gruppi ta' edoxaban u tal-gruppi ta' kontroll, rispettivament), fid-dirgħajn (22 (15.2%) vs 24 (17.0%)), u fis-sinus tal-vini ċerebrali (27 (18.6%) vs. 21 (14.9%)).

L-HR għall-grupp ta' edoxaban versus il-grupp ta' kontroll bi trattament standard kien 1.01 (95% CI: 0.59 sa 1.72). Il-limitu ta' fuq tas-CI ta' 95% (1.72) qabeż il-margini tan-nuqqas ta' inferjorità ta' 1.5 determinat minn qabel, b'hekk in-nuqqas ta' inferjorità ta' edoxaban versus it-trattament standard ma ġiex ikkonfermat (ara Tabella 13).

Tabella 13: Skop Finali Primarju Kompost Agġudikat ta' Effikaċja – Perjodu Prinċipali ta' Trattament (Sett ta' Analizi mITT)

	Edoxaban (N = 145)	Trattament standard (N = 141)
Individwi b'avvenimenti (n, %)	26 (17.9)	31 (22.0)
VTE sintomatika rikorrenti (n, %)	5 (3.4)	2 (1.4)
PE b'DVT jew mingħajrha (n, %)	0	1 (0.7)
PE fatali (n, %)	0	0
PE mhux fatali (n, %)	0	1 (0.7)
DVT biss (n, %)	5 (3.4)	1 (0.7)
DVT fatali (n, %)	0	0
DVT mhux fatali (n, %)	4 (2.8)	0
Mewt mingħajr spjegazzjoni fejn VTE ma tistax tiġi eskluża (n, %)	1 (0.7)	1 (0.7)
L-ebda bidla jew estensjoni tal-piż trombotiku abbażi tal-immaġini (n, %)	21 (14.5)	29 (20.6)
Proporzjon ta' periklu ^a	1.01	-
CI ta' 95% b'żewġ naħat għall-proporzjon ta' periklu	(0.59, 1.72)	-

CI = intervall ta' kunfidenza; DVT = trombożi fil-vini fil-fond; mITT, Modified Intent-to-Treat = Intenzjoni li Titrat Modifikata; PE = emboliżmu fil-pulmoni; VTE = tromboemboliżmu fil-vini.

^a Proporzjon ta' periklu bejn edoxaban u t-trattament standard.

Nota: L-iskop finali primarju kompost agġudikat ta' effikaċja jinkludi VTE sintomatika rikorrenti, mewt kawża ta' VTE, u l-ebda bidla jew estensjoni tal-piż trombotiku abbażi tal-immaġini.

Nota: Il-Perjodu Prinċipali tat-Trattament huwa ddefinit bħala l-perjodu mill-għażla arbitrarja sal-Vista ta' Xahar 3 + 3 ijiem.

L-iskop finali primarju ta' sigurtà kien kombinazzjoni ta' avvenimenti ta' fsada maġġuri u CRNM, li sehhew waqt il-Perjodu Prinċipali tat-Trattament (3 xhur + 3 ijiem).

Ir-riżultati ta' sigurtà kienu kumparabbli bejn il-gruppi ta' edoxaban u tat-trattament standard. Total ta' 3 (2.1%) individwi fil-grupp ta' edoxaban u 5 (3.5%) individwi fil-grupp ta' kontroll kellhom tal-anqas avveniment 1 ta' fsada maġġuri u CRNM agġudikat u kkonfermat matul il-Perjodu Prinċipali tat-Trattament u Fuq it-Trattament [HR (95% CI): 0.60 (0.139, 2.597)].

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Fi studju bi 30 individwu f'saħħithom, kemm il-valuri medji tal-AUC u l-valuri medji tas- C_{max} għal edoxaban 60 mg li jingħata bħala pillola mfarrka mill-halq imħallta fil-puree tat-tuffieħ jew permezz

ta' tubu nażogastriku sospiża fl-ilma kienu bijoekwivalenti għall-pillola intatta. Minhabba l-profil farmakokinetiku proporzjonali għad-doża prevedibbli ta' edoxaban, ir-riżultati tal-bijodisponibbiltà minn dan l-istudju x'aktarx li huma applikabbli għal doži aktar baxxi ta' edoxaban.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

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

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

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

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

Tabella 14 hawn taħt turi l-attività anti-FXa ta' edoxaban skont il-kategorija ta' CrCl għal kull indikazzjoni.

Tabella 14: Attività anti-FXa ta' edoxaban skont CrCl

Edoxaban doża	CrCl (mL/min)	Edoxaban Attività anti-FXa wara d-doża (IU/mL) ¹	Edoxaban Attività anti-FXa qabel id-doża (IU/mL) ²
Medjan [medda 2.5 – 97.5%]			
Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku: NVAF			
30 mg darba kuljum	≥ 30 sa ≤ 50	2.92 [0.33 – 5.88]	0.53 [0.11 – 2.06]
60 mg darba kuljum*	> 50 sa ≤ 70	4.52 [0.38 – 7.64]	0.83 [0.16 – 2.61]
	> 70 sa ≤ 90	4.12 [0.19 – 7.55]	0.68 [0.05 – 2.33]
	> 90 sa ≤ 110	3.82 [0.36 – 7.39]	0.60 [0.14 – 3.57]
	> 110 sa ≤ 130	3.16 [0.28 – 6.71]	0.41 [0.15 – 1.51]
	> 130	2.76 [0.12 – 6.10]	0.45 [0.00 – 3.10]
Kura ta' DVT, kura ta' PE u prevenzjoni ta' DVT u PE (VTE) rikorrenti			
30 mg darba kuljum	≥ 30 sa ≤ 50	2.21 [0.14 – 4.47]	0.22 [0.00 – 1.09]
60 mg darba kuljum*	> 50 sa ≤ 70	3.42 [0.19 – 6.13]	0.34 [0.00 – 3.10]
	> 70 sa ≤ 90	2.97 [0.24 – 5.82]	0.24 [0.00 – 1.77]
	> 90 sa ≤ 110	2.82 [0.14 – 5.31]	0.20 [0.00 – 2.52]
	> 110 sa ≤ 130	2.64 [0.13 – 5.57]	0.17 [0.00 – 1.86]
	> 130	2.39 [0.10 – 4.92]	0.13 [0.00 – 2.43]

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

¹ Wara d-doża hu ekwivalenti għas- C_{max} (kampjuni wara d-doża tiegħu 1 – 3 sigħat wara l-għoti ta' edoxaban)

² Qabel id-doża hu ekwivalenti għas- C_{min}

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

Sess tal-persuna

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

Origini etnika

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

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' edoxaban ġiet evalwata f'208 individwi pedjatriċi fit-tliet studji kliniċi (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE, u studju PK/PD b'doża waħda) bl-użu ta' mudell farmakokinetiku ta' popolazzjoni (PopPK). Id-data farmakokinetika ta' 141 individwu pedjatriku li ġew irreġistrati f'Hokusai VTE PEDIATRICS u ENNOBLE-ATE ġiet inkluża fl-analizi PopPK. L-esponiment għal edoxaban f'individwi pedjatriċi kellu t-tendenza li jkun fil-firxa ta' esponimenti osservati f'pazjenti adulti, iżda kien hemm 20-30% ta' esponiment inqas f'adolesxenti b'età minn 12 sa <18-il sena meta mqabbla ma' adulti li rċievu il-pilloli edoxaban 60 mg. F'Hokusai VTE PEDIATRICS u ENNOBLE-ATE, l-aktar esponimenti ġeometriċi medji baxxi ta' edoxaban osservati fil-popolazzjoni pedjatrika kienu 7.8 ng/mL f'individwi b'età ta' 0 sa < 6 xhur (N = 9), 8.6 ng/mL f'individwi b'età ta' 6 xhur sa < 2 sentejn (N = 19), 7.4 ng/mL f'individwi b'età ta' 2 sa < 6 snin (N = 36), 13.7 ng/mL f'individwi b'età ta' 6 snin sa < 12-il sena (N = 38), u 10.8 ng/mL f'individwi b'età ta' 12 sa < 18-il sena (N = 39).

Piż tal-ġisem

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

Relazzjoni(-jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

PT, INR, aPTT u anti-FXa jikkorrelaw b'mod lineari mal-konċentrazzjonijiet ta' edoxaban fl-adulti. Korrelazzjoni lineari kienet osservata wkoll bejn l-attivitajiet anti-FXa u l-konċentrazzjonijiet ta' edoxaban fil-plażma f'pazjenti pedjatriċi mill-età tat-twelid sa 18-il sena. Globalment, ir-relazzjonijiet PK-PD kienu jixxiebhu bejn il-pazjenti pedjatriċi mill-età tat-twelid sa 18-il sena u pazjenti adulti b'VTE. Madankollu, il-varjabbiltà fil-PD holqot inċertezza konsiderevoli fl-assessjar ta' din ir-relazzjoni.

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

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

Tossikoloġija riproduttiva

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

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

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali, il-fniek urew żieda fl-inċidenza ta' varjazzjonijiet fil-bużżieqa tal-marrara f'doża ta' 200 mg/kg li hu madwar 65 darba tad-doża massima rakkomandata fil-bniedem (MRHD) ta' 60 mg/jum, ibbażat fuq l-erja totali tas-superfiċje tal-ġisem f'mg/m². Żieda fit-telf ta' tqala wara l-impjantazzjoni seħħ fil-firien f'doża ta' 300 mg/kg/jum (madwar 49 darba tal-MRHD) u fil-fniek f'doża ta' 200 mg/kg/jum (madwar 65 darba tal-MRHD) rispettivament.

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

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Mannitol (E421)
Pregelatinised starch
Crospovidone (E1202)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita

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

Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita

Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita

Iron oxide red (E172)

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita

Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita

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

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-PVC/Aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 pillola miksija b'rita.

PVC/Folji tad-doża tal-unità ipperforati tal-aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 10 x 1, 50 x 1 u 100 x 1 pillola miksija b'rita.

Fliexken tal-HDPE b'tap bil-kamin tal-PP li fihom 90 pillola miksija b'rita.

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-PVC/Aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 pillola miksija b'rita.

PVC/Folji tad-doża tal-unità ipperforati tal-aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 10 x 1, 50 x 1 u 100 x 1 pillola miksija b'rita.

Fliexken tal-HDPE b'tap bil-kamin tal-PP li fihom 90 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

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

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

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

Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita

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

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' April 2017

Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Diċembru 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

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

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex itaffi r-riskju ta' ħruġ ta' demm jew emorragija serja f'pazjenti kkurati b'Roteas, billi jiġi żgurat l-għarfien tal-persuna li toħroġ ir-riċetta, u billi jipprovdi gwida dwar għażla adatta tal-pazjent, dożaġġ korrett kif ukoll l-immaniġġjar tar-riskju. Il-programm hu mmirat ukoll biex jiżgura li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkun beħsiebhom jippreskrivu Roteas ikunu konxji tal-kard ta' allert tal-pazjent li trid tingħata lil u tiġi diskussa mal-pazjenti kollha kkurati b'Roteas.

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

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC)
- Gwida għal min qed jagħti r-riċetta għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- Kard ta' allert tal-pazjent

Il-gwida għal min qed jagħti r-riċetta għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

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

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

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHAL 15 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita
edoxaban

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Roteas 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' 10 PILLOLI MIKSIJA B'RITA GHAL 15 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita
edoxaban

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

Berlin-Chemie (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Roteas 15 mg pilloli miksija b'rta
edoxaban

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

Berlin-Chemie (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHAL 30 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita
edoxaban

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Roteas 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI Tinqara mill-bniedem</i>
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' 10 PILLOLI MIKSIJA B'RITA GHAL 30 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita
edoxaban

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

Berlin-Chemie (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' 14-IL PILLOLA MIKSIJA B'RITA GHAL 30 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita
edoxaban

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

Berlin-Chemie (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rta
edoxaban

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

Berlin-Chemie (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita
edoxaban

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHAL 60 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita
edoxaban

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Roteas 60 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI Tinqara mill</i>-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' 10 PILLOLI MIKSIJA B'RITA GHAL 60 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita
edoxaban

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

Berlin-Chemie (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita
edoxaban

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

Berlin-Chemie (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rta
edoxaban

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

Berlin-Chemie (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita
edoxaban

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

KARD TA' ALLERT TAL-PAZJENT

KARD TA' ALLERT TAL-PAZJENT

Roteas

pilloli miksija b'rita
edoxaban

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

Ippreżentaha lill-professjonist tal-kura tas-saħħa, lill-ispizjar, lill-kirurgu jew lid-dentist tiegħek qabel kwalunkwe kura jew intervent mediku.

INFORMAZZJONI DWAR IL-PAZJENT

Isem tal-pazjent:

Data tat-twelid:

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

Isem:

Numru tat-telefon:

INFORMAZZJONI DWAR IL-KURA

(Biex timentela minn tabib)

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

Mibdi nhar / (xx/ss)

Tip ta' demm:

Mediċini/kundizzjonijiet oħrajn:

INFORMAZZJONI DWAR MIN QED JAGHTI R-RIĊETTA

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

Isem tat-tabib:

Numru tat-telefon, timbru tal-prattika:

Firma tat-tabib:

INFORMAZZJONI GHALL-PROFESSIONISTI TAL-KURA TAS-SAHHA

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

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

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

Berlin-Chemie [LOGO]

DWAR IL-KURA TIEGHEK

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

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

META GHANDEK TFITTEX PARIR MEDIKU

RISKJU TA' EMORRAĠIJA

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

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

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita

edoxaban

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Roteas u għalxiex jintuża

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

Roteas jintuża fl-adulti biex:

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Roteas

Tihux Roteas

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

Oqgħod attent b'mod speċjali b'Roteas,

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

Jekk ikollok bżonn ta' operazzjoni,

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

Tfal u adolexxenti

Roteas mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Roteas

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn li ġejjin:

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

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

Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn li ġejjin:

- xi mediċini għall-kura tal-epilessija (eż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital)
- St John's Wort, prodott mill-hxejjex li jintuża għall-ansjetà u depressjoni hafifa

- rifampicin, medicina antibijotika.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' fuq japplika ghalik, għid lit-tabib tiegħek qabel tiehu Roteas, għax l-effett ta' Roteas jista' jkun imnaqqas. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiġi kkurat b'Roteas u jekk għandekx tinżamm taħt osservazzjoni.

Tqala u treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif għandek tiehu Roteas

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

Kemm għandek tiehu

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

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

Kif għandek tiehu l-pillola

Ibla' l-pillola, preferibbilment mal-ilma.

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

Jekk għandek diffikultà biex tibra' l-pillola shiħa, kellem lit-tabib tiegħek dwar modi oħra kif tiehu Roteas. Il-pillola tista' tiġi mfarrka u mħallta mal-ilma jew mal-puree tat-tuffieħ immedjatement qabel toħodha. Jekk meħtieġ, it-tabib jista' wkoll jagħtik il-pillola mfarrka Roteas permezz ta' tubu minn ġol-imnieher (tubu nasogastriku) jew tubu ġol-istonku (tubu gastriku għall-ikel).

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

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

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

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

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

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

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

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

Jekk bhalissa qed tiehu 60 mg ta' Roteas:

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

Jekk bhalissa qed tiehu 30 mg (doża mnaqqsa) ta' Roteas:

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

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

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

Meta tibdel minn Roteas għal antikoagulant parenterali (eż. eparin)

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

Pazjenti li tkun se ssirilhom kardjoverżjoni:

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

Jekk tiehu Roteas aktar milli suppost

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

Jekk tiehu Roteas aktar milli rakkomandat, jista' jkollok żieda fir-riskju ta' emorraġija.

Jekk tinsa tiehu Roteas

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

Jekk tieqaf tiehu Roteas

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

Lista globali ta' effetti sekondarji possibbli:

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

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

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

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

Rari (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna)

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

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- fsada fil-kliwi, xi drabi bil-preżenza ta' demmm fl-awrina li twassal biex il-kliwi ma jkunux jistghu jiffunzjonaw kif suppost (nefropatija relatata mal-antikoagulanti).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahžen Roteas

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

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

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Roteas

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

Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita

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

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita

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

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita

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

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Roteas 15 mg pilloli miksija b'rita

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

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

Roteas 30 mg pilloli miksija b'rita

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

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

Roteas 60 mg pilloli miksija b'rita

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

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

Kif jidher Roteas u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

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

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel : +385 1 4821 361

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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