

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Roteas 15 mg filmom obalené tablety
Roteas 30 mg filmom obalené tablety
Roteas 60 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Roteas 15 mg filmom obalené tablety

Každá 15 mg filmom obalená tableta obsahuje 15 mg edoxabánu (ako tosilát).

Roteas 30 mg filmom obalené tablety

Každá 30 mg filmom obalená tableta obsahuje 30 mg edoxabánu (ako tosilát).

Roteas 60 mg filmom obalené tablety

Každá 60 mg filmom obalená tableta obsahuje 60 mg edoxabánu (ako tosilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Roteas 15 mg filmom obalené tablety

oranžové, okrúhle filmom obalené tablety (priemer 6,7 mm) s vyrazeným "DSC L15".

Roteas 30 mg filmom obalené tablety

ružové, okrúhle filmom obalené tablety (priemer 8,5 mm) s vyrazeným "DSC L30".

Roteas 60 mg filmom obalené tablety

žlté, okrúhle filmom obalené tablety (priemer 10,5 mm) s vyrazeným "DSC L60".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Roteas je indikovaná na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie dospelým pacientom s nevalvulárnou fibriláciou predsieni (*non-valvular atrial fibrillation*, NVAF) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako napríklad kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek ≥ 75 rokov, diabetes mellitus, predchádzajúca cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA).

Roteas je indikovaná dospelým pacientom na liečbu hlbokéj venózneho trombózy (*deep vein thrombosis*, DVT) a pľúcnej embólie (PE) a na prevenciu rekurentných DVT a PE (informácie o hemodynamicky nestabilných pacientoch s PE pozri v časti 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie

Odporúčaná dávka je 60 mg edoxabánu jedenkrát denne.

Liečba edoxabánom u pacientov s NVAF má pokračovať dlhodobo.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentných DVT a PE (VTE)

Odporúčaná dávka je 60 mg edoxabánu jedenkrát denne po začiatkom podávaní parenterálneho antikoagulancia po dobu najmenej 5 dní (pozri časť 5.1). Edoxabán a iniciálne parenterálne antikoagulancium sa nemajú podávať súbežne.

Dĺžka trvania liečby DVT a PE (venózneho tromboembolizmu (VTE)), a prevencie rekurentného VTE majú byť individuálne nastavené po starostlivom zhodnotení prínosu liečby oproti riziku krvácania (pozri časť 4.4). Krátke trvanie liečby (aspoň 3 mesiace) má byť založené na prechodných rizikových faktoroch (napr. nedávny chirurgický zákrok, úraz, imobilizácia) a dlhšie trvanie má byť založené na trvalých rizikových faktoroch alebo idiopatickej DVT alebo PE.

Pre NVAF a VTE je odporúčaná dávka edoxabánu 30 mg jedenkrát denne, u pacientov s jedným alebo viacerými z nasledujúcich klinických faktorov:

- Stredne ťažká alebo ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) 15 - 50 ml/min)
- Nízka telesná hmotnosť ≤ 60 kg
- Súbežné užívanie nasledujúcich inhibítorov P-glykoproteínu (P-gp): cyklosporín, dronedarón, erytromycín alebo ketokonazol.

Tabuľka 1: Súhrn dávkovania u NVAF a VTE (DVT a PE)

Súhrnný sprievodca dávkovania		
Odporúčaná dávka		60 mg edoxabánu jedenkrát denne
Odporúčaná dávka pre pacientov s jedným alebo viacerými z nasledujúcich klinických faktorov:		
Porucha funkcie obličiek	<i>Stredne ťažká alebo ťažká (CrCl 15 – 50 ml/min)</i>	30 mg edoxabánu jedenkrát denne
Nízka telesná hmotnosť	≤ 60 kg	
Inhibitory P-gp	<i>Cyklosporín, dronedarón, erytromycín, ketokonazol</i>	

Vynechanie dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky edoxabánu, dávka sa má užiť ihneď a potom sa má pokračovať nasledujúci deň s jednou dennou dávkou ako je odporúčané. Pacient nemá užiť dvojnásobnú predpísanú dávku v rovnaký deň, aby nahradil vynechanú dávku.

Prechod na a z liečby edoxabánom

Pokračovanie antikoagulačnej liečby je dôležité u pacientov s NVAF a VTE. Môžu nastať situácie, ktoré vyžadujú zmenu antikoagulačnej liečby (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Zmena antikoagulačnej liečby pri NVAF a VTE (DVT a PE)

Prechod na edoxabán		
Z	Na	Odporúčanie
Antagonista vitamínu K (<i>vitamin K antagonist, VKA</i>)	edoxabán	Ukončíte podávanie VKA a začnite liečbu edoxabánom, ak je medzinárodný normalizovaný pomer (<i>international normalised ratio, INR</i>) $\leq 2,5$.
Perorálne antikoagulanciá iné ako VKA <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroxaban • apixaban 	edoxabán	Ukončíte podávanie dabigatranu, rivaroxabanu alebo apixabanu a začnite liečbu edoxabánom v čase podania nasledujúcej dávky perorálneho antikoagulancia (pozri časť 5.1).
Parenterálne antikoagulanciá	edoxabán	Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne. Subkutánne antikoagulancium (t.j. nízkomolekulárny heparín (<i>low molecular weight heparin, LMWH</i>), fondaparinux): Ukončíte podávanie subkutánneho antikoagulancia a začnite liečbu edoxabánom v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky subkutánneho antikoagulancia.
		Intravenózne nefrakcionovaný heparín (<i>unfractionated heparin, UFH</i>): Ukončíte podávanie infúzie a začnite liečbu edoxabánom po 4 hodinách.

Prechod z edoxabánu		
Z	Na	Odporúčanie
Edoxabán	VKA	<p>Existuje možnosť neadekvátnej antikoagulácie počas prechodu z liečby edoxabánom na liečbu VKA. Kontinuálna adekvátna antikoagulácia má byť zabezpečená počas akéhokoľvek prechodu na alternatívne antikoagulancium.</p> <p><i>Perorálna možnosť:</i> Pacientom, ktorí sú momentálne na dávke 60 mg, podajte edoxabán v dávke 30 mg jedenkrát denne spolu s vhodnou dávkou VKA.</p> <p>Pacientom, ktorí sú momentálne na dávke 30 mg (pre jeden alebo viacero z nasledujúcich klinických faktorov: stredne ťažká alebo ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 15 – 50 ml/min), nízka telesná hmotnosť alebo použitie s určitými inhibítormi P-gp), podajte edoxabán v dávke 15 mg jedenkrát denne spolu s vhodnou dávkou VKA.</p> <p>Pacienti nemajú užiť nárazovú dávku VKA, aby sa urýchlene dosiahol stabilný INR medzi 2 a 3. Je vhodné zohľadniť udržiavaciu dávku VKA a či pacient predtým užíval VKA, alebo použiť platný liečebný VKA algoritmus zohľadňujúci INR, v súlade s miestnou praxou.</p> <p>Akonáhle je dosiahnuté $INR \geq 2,0$, liečba edoxabánom má byť prerušená. Väčšina pacientov (85 %) má byť schopná dosiahnuť $INR \geq 2,0$ do 14 dní od súbežného podávania edoxabánu a VKA. Po 14 dňoch sa odporúča ukončenie liečby edoxabánom a ďalšie titrovanie VKA na dosiahnutie INR medzi 2 a 3.</p> <p>INR sa odporúča merať najmenej 3-krát v priebehu prvých 14 dní súbežnej liečby, a to tesne pred užitím dennej dávky edoxabánu, aby sa minimalizoval vplyv edoxabánu na meranie INR. Súbežné užívanie edoxabánu a VKA môže zvýšiť INR po podaní dávky edoxabánu až o 46 %.</p> <p><i>Parenterálna možnosť:</i> Ukončíte podávanie edoxabánu a podajte parenterálne antikoagulancium a VKA v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky edoxabánu. Ak sa raz dosiahne stabilný $INR \geq 2,0$, podávanie parenterálneho antikoagulancia sa má ukončiť a má sa pokračovať v podávaní VKA.</p>
Edoxabán	Perorálne antikoagulanciá iné ako VKA	Ukončíte podávanie edoxabánu a začnete podávať perorálne antikoagulancium iné ako VKA v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky edoxabánu.

Prechod z edoxabánu		
Z	Na	Odporúčanie
Edoxabán	Parenterálne antikoagulanciá	Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne. Ukončíte podávanie edoxabánu a začnite podávať parenterálne antikoagulancium v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky edoxabánu.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Nie je potrebné zníženie dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Funkcia obličiek má byť zhodnotená u všetkých pacientov na základe výpočtu CrCl pred začatím liečby edoxabánom za účelom vylúčenia pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (t.j. CrCl < 15 ml/min), aby sa použila správna dávka edoxabánu u pacientov s CrCl 15-50 ml/min (30 mg jedenkrát denne), u pacientov s CrCl > 50 ml/min (60 mg jedenkrát denne) a pri rozhodovaní o použití edoxabánu u pacientov so zvýšeným CrCl (pozri časť 4.4).

Funkcia obličiek má byť tiež zhodnotená pri podozrení na zmenu funkcie obličiek počas liečby (napr. hypovolémia, dehydratácia a v prípade súbežného užívania určitých liekov).

Metóda použitá na odhad funkcie obličiek (CrCl v ml/min) počas klinického vývoja edoxabánu bola Cockcroftova-Gaultova metóda. Vzorec je nasledujúci:

- Pre kreatinín v $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{vek [roky]}) \times \text{telesná hmotnosť [kg]} (\times 0,85 \text{ ak ide o ženu})}{\text{kreatinín v sére } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Pre kreatinín v mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{vek [roky]}) \times \text{telesná hmotnosť [kg]} (\times 0,85 \text{ ak ide o ženu})}{72 \times \text{kreatinín v sére [mg/dl]}}$$

Táto metóda sa odporúča pri hodnotení CrCl pacientov pred a počas liečby edoxabánom.

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCl > 50 – 80 ml/min) je odporúčaná dávka edoxabánu 60 mg jedenkrát denne.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 15 – 50 ml/min) je odporúčaná dávka edoxabánu 30 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

U pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (*end stage renal disease*, ESRD) (CrCl < 15 ml/min) alebo u dialyzovaných pacientov sa použitie edoxabánu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Edoxabán je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania (pozri časť 4.3).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa použitie edoxabánu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene je odporúčaná dávka edoxabánu 60 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2). Edoxabán sa má používať s opatrnosťou u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Pacienti so zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov (alanínaminotransferáza (ALT) alebo aspartátaminotransferáza (AST) > 2 x horný limit normálu (*upper limit of normal*, ULN)) alebo celkovým bilirubínom $\geq 1,5$ x ULN, boli z klinických štúdií vylúčení. Preto sa má edoxabán v tejto populácii používať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). Pred začatím liečby edoxabánom má byť vykonané funkčné vyšetrenie pečene.

Telesná hmotnosť

U pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg je odporúčaná dávka edoxabánu 30 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Pohlavie

Nie je potrebné zníženie dávky (pozri časť 5.2).

Súbežné užívanie Roteas s inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp)

U pacientov, ktorí užívajú súbežne Roteas a nasledujúce inhibítory P-gp: cyklosporín, dronedarón, erytromycín alebo ketokanazol, je odporúčaná dávka Roteas 30 mg raz denne (pozri časť 4.5).

Pri súbežnom užívaní amiodarónu, chinidínu alebo verapamilu nie je potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.5).

Užívanie Roteas s inými inhibítormi P-gp, vrátane inhibítorov proteázy HIV, nebolo skúmané.

Pacienti, ktorí podstupujú kardioverziu

U pacientov, ktorých stav môže vyžadovať kardioverziu, sa môže liečba Roteas začať alebo v nej pokračovať. Aby sa zabezpečila adekvátna antikoagulácia, je potrebné pri kardioverzii s využitím transezofageálnej echokardiografie (*transoesophageal echocardiogram*, TEE) u pacientov, ktorí neboli predtým liečení antikoagulantami, začať liečbu Roteas najmenej **2 hodiny** pred kardioverziou (pozri časti 5.1 a 5.2). Kardioverziu je potrebné vykonať najneskôr do 12 hodín po dávke Roteas v deň výkonu.

U všetkých pacientov, ktorí podstupujú kardioverziu: Pred kardioverziou je potrebné potvrdiť, že pacient užil Roteas tak, ako mu bolo predpísané. Rozhodnutie o začatí a trvaní liečby má byť založené na vydaných pokynoch pre antikoagulačnú liečbu u pacientov, ktorí podstupujú kardioverziu.

Pediatrická populácia

Použitie edoxabánu u detí a dospievajúcich vo veku od narodenia do 18 rokov s potvrdeným výskytom udalosti VTE (PE a/alebo DVT) sa neodporúča, pretože nebola stanovená jeho účinnosť. Dostupné údaje u pacientov s VTE sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Edoxabán možno užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Pacientom, ktorí nemôžu prehltnúť celú tabletu, je možné tabletu Roteasu rozdrviť a zmiešať s vodou alebo jablkovým pyré a ihneď perorálne podávať (pozri časť 5.2).

Ďalšou možnosťou je rozdrviť tablety Roteasu, rozpustiť ich v malom množstve vody a ihneď podať nazogastrickou alebo gastrickou výživovou sondou, ktorá sa potom musí prepláchnuť vodou (pozri časť 5.2). Rozdrvené tablety Roteasu sú stabilné vo vode a jablkovom pyré po dobu až 4 hodín.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky významné aktívne krvácanie.

Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania.

Zranenie alebo stav, ak predstavuje významné riziko závažného krvácania. Môže zahŕňať súčasnú alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, chrbtici alebo operáciu očí, nedávne intrakraniálne krvácanie, diagnostikované alebo suspektné varixy pažeráka, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneurizmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.

Nekontrolovaná ťažká hypertenzia.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. UFH, LMWH (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran etexilát, rivaroxaban, apixaban, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri prestavovaní perorálnej antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (pozri časť 4.5).

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Edoxabán 15 mg nie je indikovaný ako monoterapia, pretože môže viesť k zníženiu účinnosti. Je indikovaný len v procese prechodu z edoxabánu 30 mg (u pacientov s jedným alebo s viacerými klinických faktormi zvyšujúcimi expozíciu, pozri tabuľku 1) na VKA, spolu s príslušnou dávkou VKA (pozri tabuľku 2, časť 4.2).

Riziko hemorágie

Edoxabán zvyšuje riziko krvácania a môže spôsobiť závažné, potenciálne smrteľné krvácanie. Edoxabán, rovnako ako iné antikoagulanciá, sa odporúča používať s opatrnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania. Ak dôjde ku závažnému krvácaniu, podávanie edoxabánu sa má prerušiť (pozri časti 4.8 a 4.9).

V klinických štúdiách sa mukózne krvácanie (napr. epistaxa, gastrointestinálne krvácanie, urogenitálne krvácanie) a anémia pozorovali častejšie počas dlhodobej liečby edoxabánom v porovnaní s liečbou VKA. Pokiaľ sa uzná za vhodné, okrem primeraného klinického vyšetrenia, je dôležitá laboratórna kontrola hodnoty hemoglobínu/hematokritu za účelom detekcie okultného krvácania.

Niekoľko podskupín pacientov, ako sa uvádza nižšie, má zvýšené riziko krvácania. Títo pacienti sa musia po začatí liečby starostlivo monitorovať pre prejavy a príznaky komplikácií krvácania a anémie (pozri časť 4.8). Akýkoľvek nevysvetliteľný pokles hemoglobínu alebo tlaku krvi má viesť k hľadaniu zdroja krvácania.

Antikoagulačný účinok edoxabánu nemôže byť spoľahlivo monitorovaný štandardnými laboratórnymi testami.

Špecifická antikoagulačná reverzná látka pre edoxabán nie je k dispozícii (pozri časť 4.9).

Hemodialýza významne neprispieva ku klírensu edoxabánu (pozri časť 5.2).

Staršie osoby

U starších pacientov je súbežné podávanie edoxabánu s kyselinou acetylsalicylovou (*acetylsalicylic acid*, ASA) potrebné robiť opatrne kvôli potenciálne vyššiemu riziku krvácania (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Plazmatická plocha pod krivkou (*area under the curve*, AUC) u účastníkov s miernou (CrCl > 50 - 80 ml/min), stredne ťažkou (CrCl 30 - 50 ml/min) a ťažkou (CrCl < 30 ml/min, ale nie

dialyzovaných) poruchou funkcie obličiek sa zvýšila o 32 %, 74 % a 72 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2 pre zníženie dávky).

U pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek alebo u dialyzovaných pacientov sa Roteas neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Funkcia obličiek u NVAF

Tendencia k poklesu účinnosti so stúpajúcim CrCl bola pozorovaná u edoxabánu v porovnaní s dobre riadenou warfarinizáciou (pozri časť 5.1, ENGAGE AF-TIMI 48 a dodatočné údaje z E314 a ETNA-AF).

Edoxabán sa má u pacientov s NVAF a vysokým CrCl používať len po starostlivom zhodnotení individuálneho rizika tromboembolizmu a krvácania.

Zhodnotenie funkcie obličiek: CrCl má byť monitorovaný na začiatku liečby u všetkých pacientov a neskôr, ak je to klinicky indikované (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Použitie edoxabánu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).

Edoxabán sa má používať s opatrnosťou u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pacienti so zvýšenými pečeňovými enzýmami (ALT/AST > 2 x ULN) alebo celkovým bilirubínom $\geq 1,5$ x ULN boli z klinických štúdií vylúčení. Preto sa má edoxabán v tejto populácii používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2). Pred začatím liečby edoxabánom má byť vykonané funkčné vyšetrenie pečene.

Pravidelné monitorovanie pečene sa odporúča u pacientov liečených edoxabánom viac ako 1 rok.

Prerušenie pre chirurgický zákrok a iné intervencie

Ak musí byť antikoagulačná liečba prerušená, aby sa znížilo riziko krvácania pri chirurgickom alebo inom výkone, edoxabán sa má vysadiť čo najskôr a pokiaľ možno aspoň 24 hodín pred výkonom.

Pri rozhodovaní, či má byť výkon odložený o 24 hodín po podaní poslednej dávky edoxabánu, sa má zvážiť zvýšené riziko krvácania voči urgencii výkonu. Edoxabán má byť znovu nasadený po chirurgickom zákroku alebo inom výkone hneď ako sa preukáže adekvátne hemostáza, berúc do úvahy, že čas nástupu antikoagulačného liečebného účinku edoxabánu je 1 - 2 hodiny. Ak sa perorálne lieky nemôžu užívať počas alebo po chirurgickom výkone, je potrebné zvážiť podanie parenterálneho antikoagulancia a potom prechod na perorálny edoxabán jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Interakcia s inými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu

Súbežné užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu, môže zvýšiť riziko krvácania. Medzi tieto lieky patria ASA, inhibítory trombocytov P2Y₁₂, iné antitrombotiká, fibrinolytická liečba, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) alebo inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRI) a chronické nesteroidné protizápalové lieky (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) (pozri časť 4.5).

Protetické srdcové chlopne a stredne ťažká až ťažká stenóza mitrálnej chlopne

Edoxabán sa neskúmal u pacientov s mechanickými srdcovými chlopňami, u pacientov počas prvých 3 mesiacov po implantácii bioprotetickej srdcovej chlopne, s alebo bez fibrilácie predsiení, alebo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou stenózou mitrálnej chlopne. Preto sa použitie edoxabánu u týchto pacientov neodporúča.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, ktorí vyžadujú trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu

Edoxabán sa neodporúča ako alternatíva UFH u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu podstúpiť trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu, pretože bezpečnosť a účinnosť edoxabánu neboli stanovené v týchto klinických situáciách.

Pacienti s aktívnym nádorovým ochorením

Účinnosť a bezpečnosť edoxabánu pri liečbe a/alebo prevencii VTE u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením nebola stanovená.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulačiami (*direct acting oral anticoagulants*, DOAC) ako je edoxabán sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojití pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Laboratórne koagulačné parametre

Hoci sa pri liečbe edoxabánom nevyžaduje bežné monitorovanie, antikoagulačný efekt edoxabánu je možné odhadnúť pomocou kalibrovaného kvantitatívneho testu pre anti-faktor Xa (anti-FXa), ktorý môže pomôcť informovať v klinických rozhodnutiach niektorých situácií ako napr. predávkovanie a urgentná operácia (pozri tiež časť 5.2).

Edoxabán predlžuje štandardné testy zrážanlivosti ako je protrombínový čas (*prothrombin time*, PT), INR a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), v dôsledku inhibície faktoru Xa (FXa). Zmeny pozorované v týchto testoch zrážanlivosti pri očakávaných terapeutických dávkach sú však malé, podliehajú vysokému stupňu variability a nie sú užitočné pri monitorovaní antikoagulačného účinku edoxabánu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Edoxabán je absorbovaný prevažne v hornej časti gastrointestinálneho (GI) traktu. Preto lieky alebo chorobné stavy, ktoré zvyšujú vyprázdňovanie žalúdka a črevnú motilitu, môžu znížiť rozpúšťanie a absorpciu edoxabánu.

Inhibítory P-gp

Edoxabán je substrátom efluxného transportéra P-gp. Vo farmakokinetických (PK) štúdiách viedlo súbežné podávanie edoxabánu s inhibítormi P-gp cyklosporínom, dronedarónom, erytromycínom, ketokonazolom, chinidínom alebo verapamilom k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie edoxabánu. Súbežné užívanie edoxabánu s cyklosporínom, dronedarónom, erytromycínom alebo ketokonazolom vyžaduje zníženie dávky na 30 mg jedenkrát denne. Súbežné užívanie edoxabánu s chinidínom, verapamilom alebo amiodarónom nevyžaduje na základe klinických údajov zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Užívanie edoxabánu s inými inhibítormi P-gp, vrátane inhibítorov proteázy vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (*human immunodeficiency virus*, HIV), sa neskúmalo.

Edoxabán 30 mg jedenkrát denne musí byť podávaný počas súbežného užívania s nasledujúcimi inhibítormi P-gp:

- *Cyklosporín*: Súbežné podanie jednorazovej dávky cyklosporínu 500 mg s jednorazovou dávkou edoxabánu 60 mg zvýšilo AUC edoxabánu o 73 % a maximálnu sérovú koncentráciu (*maximum serum concentration*, C_{max}) edoxabánu o 74 %.

- *Dronedarón*: Dronedarón 400 mg dvakrát denne počas 7 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabánu 60 mg 5. deň zvýšil AUC edoxabánu o 85 % a C_{max} edoxabánu o 46 %.
- *Erytromycín*: Erytromycín 500 mg štyrikrát denne počas 8 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabánu 60 mg 7. deň zvýšil AUC edoxabánu o 85 % a C_{max} edoxabánu o 68 %.
- *Ketokonazol*: Ketokonazol 400 mg jedenkrát denne počas 7 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabánu 60 mg 4. deň zvýšil AUC edoxabánu o 87 % a C_{max} edoxabánu o 89 %.

Edoxabán 60 mg jedenkrát denne sa odporúča počas súbežného užívania s nasledujúcimi inhibítormi P-gp:

- *Chinidín*: Chinidín 300 mg jedenkrát denne 1. a 4. deň a trikrát denne 2. a 3. deň s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabánu 60 mg 3. deň, zvýšil AUC edoxabánu za 24 hodín o 77 % a C_{max} edoxabánu o 85 %.
- *Verapamil*: Verapamil 240 mg jedenkrát denne 11 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabánu 60 mg 10. deň, zvýšil AUC and C_{max} edoxabánu približne o 53 %.
- *Amiodarón*: Súčasné podávanie amiodaronu 400 mg jedenkrát denne s edoxabánom 60 mg jedenkrát denne zvýšilo AUC o 40 % a C_{max} o 66 %. Toto nebolo považované za klinicky významné. V štúdií ENGAGE AF-TIMI 48 u NVAF boli výsledky účinnosti a bezpečnosti pre účastníkov so súbežným a bez súbežného užitia amiodaronu podobné.
- *Klaritromycín*: Klaritromycín (500 mg dvakrát denne) počas 10 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabánu 60 mg 9. deň zvýšil AUC a C_{max} edoxabánu približne o 53 % a 27 %, v uvedenom poradí.

Induktory P-gp

Súbežné podávanie edoxabánu s induktorom P-gp rifampicínom viedlo k zníženiu priemernej AUC edoxabánu a skrátenému polčasu, s možným poklesom jeho farmakodynamických účinkov. Súbežné užívanie edoxabánu s inými induktormi P-gp (napr. fenytoínom, karbamazepínom, fenobarbitalom alebo ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*)) môže viesť ku zníženiu plazmatických koncentrácií edoxabánu. Edoxabán má byť používaný s opatrnosťou pri súbežnom podávaní s induktormi P-gp.

Substráty P-gp

Digoxín

Edoxabán 60 mg jedenkrát denne 1.-14. deň so súbežným podávaním opakovaných denných dávok digoxínu 0,25 mg dvakrát denne (8. a 9. deň) a 0,25 mg jedenkrát denne (10. až 14. deň) zvýšil C_{max} edoxabánu o 17 %, bez významného vplyvu na AUC alebo renálny klírens v rovnovážnom stave. Pri preskúmaní vplyvu edoxabánu na farmakokinetiku digoxínu sa C_{max} digoxínu zvýšila približne o 28 % a AUC o 7 %. Nepovažovalo sa to za klinicky významné. Pri podávaní edoxabánu s digoxínom nie je nevyhnutná žiadna úprava dávky.

Antikoagulanciá, antiagreganciá, NSAID a SSRI/SNRI

Antikoagulanciá

Súbežné podávanie edoxabánu s inými antikoagulanciami je kontraindikované kvôli zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.3).

ASA

Súbežné podávanie ASA (100 mg alebo 325 mg) a edoxabánu predĺžilo dobu krvácania vzhľadom na ktorýkoľvek z týchto liekov samostatne. Súbežné podávanie vysokej dávky ASA (325 mg) zvýšilo rovnovážny stav C_{max} edoxabánu o 35 % a AUC edoxabánu o 32 %. Súbežné chronické užívanie vysokej dávky ASA (325 mg) s edoxabánom sa neodporúča. Súbežné podávanie dávok vyšších ako 100 mg kyseliny acetylsalicylovej má byť vykonané iba pod lekárskeho dohľadom.

V klinických štúdiách bolo súbežné užívanie ASA (nízka dávka ≤ 100 mg/deň), iných antiagregancií a tienopyridínov povolené a malo za následok približne 2-násobné zvýšenie závažného krvácania v porovnaní s nesúbežným užívaním, hoci v podobnom rozsahu ako v skupinách s edoxabánom a

warfarínom (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie nízkej dávky ASA (≤ 100 mg) neovplyvnilo maximálnu alebo celkovú expozíciu edoxabánu buď po jednorazovej dávke alebo v rovnovážnom stave.

Edoxabán môže byť súbežne podávaný s nízkou dávkou ASA (≤ 100 mg/deň).

Inhibítory krvných doštičiek

V ENGAGE AF-TIMI 48 bolo súbežné užívanie tienopyridínov (napr. klopidogrelu) v monoterapii povolené a malo za následok zvýšenie klinicky významného krvácania, hoci s nižším rizikom krvácania pri edoxabáne v porovnaní s warfarínom (pozri časť 4.4).

Existujú veľmi obmedzené skúsenosti pri použití edoxabánu s duálnou antiagregačnou liečbou alebo fibrinolytikami.

NSAID

Súbežné podávanie naproxénu a edoxabánu predĺžilo čas krvácania v porovnaní s každým z týchto liekov samostatne. Naproxén nemal vplyv na C_{max} a AUC edoxabánu. V klinických štúdiách malo súbežné podávanie NSAID za následok zvýšenie klinicky významného krvácania. Chronické užívanie NSAID a edoxabánu sa neodporúča.

SSRI/SNRI

Tak ako pri iných antikoagulanciách, existuje možnosť, že pacienti majú zvýšené riziko krvácania v prípade súbežného užívania SSRI alebo SNRI kvôli ich hlásenému vplyvu na krvné doštičky (pozri časť 4.4).

Vplyv edoxabánu na iné lieky

Edoxabán zvýšil C_{max} súbežne podávaného digoxínu o 28 %, avšak AUC neovplyvnil. Edoxabán nemal vplyv na C_{max} a AUC chinidínu.

Edoxabán znížil C_{max} a AUC súbežne podávaného verapamilu o 14 % a 16 %, v uvedenom poradí.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku sa majú počas liečby edoxabánom vyhnúť otehotneniu.

Gravidita

Bezpečnosť a účinnosť edoxabánu nebola u gravidných žien stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Vzhľadom na potenciálnu reprodukčnú toxicitu, vlastné riziko krvácania a dôkaz, že edoxabán prestupuje placentou, je liek Roteas kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť edoxabánu nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje získané na zvieratách naznačujú, že edoxabán sa vylučuje do materského mlieka. Liek Roteas je preto kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3). Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu.

Fertilita

Nevykonal sa žiadne špecifické štúdie s edoxabánom u ľudí na hodnotenie vplyvov na fertilitu. V štúdií fertility na samcoch a samiciach potkanov sa žiadne účinky nepozorovali (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Roteas nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil edoxabánu je založený na dvoch štúdiách fázy 3 (21 105 pacientov s NVAF a 8 292 pacientov s VTE (DVT a PE)) a na skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou edoxabánom sú epistaxa (7,7 %), hematória (6,9 %) a anémia (5,3 %).

Krvácanie sa môže objaviť v akomkoľvek mieste a môže byť závažné a dokonca fatálne (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 3 uvádza zoznam nežiaducich reakcií z dvoch pivotných štúdií fázy 3 u pacientov s VTE a NVAF v kombinácii oboch indikácií a nežiaduce reakcie na liek identifikované po uvedení lieku na trh. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa MedDRA triedy orgánových systémov (*system organ class*, SOC) a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Zoznam nežiaducich reakcií pre NVAF a VTE

Trieda orgánových systémov	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Anémia	časté
Trombocytopenia	menej časté
Poruchy imunitného systému	
Hypersenzitivita	menej časté
Anafylaktická reakcia	zriedkavé
Alergický edém	zriedkavé
Poruchy nervového systému	
Závraty	časté
Bolesť hlavy	časté
Intrakraniálne krvácanie (<i>intracranial haemorrhage</i> , ICH)	menej časté
Subarachnoidálne krvácanie	zriedkavé
Poruchy oka	
Konjunktiválne krvácanie/krvácanie do sklér	menej časté
Intraokulárne krvácanie	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Perikardiálne krvácanie	zriedkavé
Poruchy ciev	
Iné krvácanie	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Epistaxa	časté

Trieda orgánových systémov	Frekvencia
Hemoptýza	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Bolesť brucha	časté
Krvácanie do dolného gastrointestinálneho traktu	časté
Krvácanie do horného gastrointestinálneho traktu	časté
Orálne/Faryngeálne krvácanie	časté
Nauzea	časté
Retroperitoneálne krvácanie	zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	časté
Zvýšenie gammaglutamyltransferázy	časté
Zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi	menej časté
Zvýšenie transamináz	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Krvácanie do kožných mäkkých tkanív	časté
Vyrážka	časté
Pruritus	časté
Urtikária	menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Intramuskulárne krvácanie (bez kompartment syndrómu)	zriedkavé
Intraartikulárne krvácanie	zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	
Makroskopická hematúria/uretrálne krvácanie	časté
Nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami	neznáme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Vaginálne krvácanie ¹	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Krvácanie v mieste vpichu	časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene	časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Krvácanie v mieste chirurgického zákroku	menej časté
Subdurálne krvácanie	zriedkavé
Krvácanie počas výkonu	zriedkavé

¹ Hlásené frekvencie sú založené na ženskej populácii v klinických štúdiách. Vaginálne krvácanie bolo hlásené často u žien vo veku menej ako 50 rokov, zatiaľ čo u žien vo veku nad 50 rokov bolo menej časté.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hemoragická anémia

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku sa môže použitie edoxabánu spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za

následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9). Počas dlhodobej liečby edoxabánom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických štúdiách častejšie pozorovalo mukózne krvácanie (napr. epistaxa, gastrointestinálne, urogenitálne) a anémia. Preto sa okrem dodatočného klinického sledovania majú na detekciu skrytého krvácania pridať laboratórne vyšetrenia hodnôt hemoglobínu/hematokritu, podľa toho, čo sa posúdi za vhodné. Riziko krvácania sa môže u určitých skupín pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri časť 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Krvácavé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V súvislosti s užívaním edoxabánu boli hlásené známe sekundárne komplikácie závažného krvácania, ako je kompartment syndróm a zlyhanie obličiek z dôvodu hypoperfúzie alebo nefropatia súvisiaca s antikoagulantami. Možnosť hemorágie sa má preto zväziť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva ktorúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť edoxabánu sa hodnotila v dvoch štúdiách fázy 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE) u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do menej ako 18 rokov s VTE (286 pacientov, 145 pacientov liečených edoxabánom) a srdcovými ochoreniami s rizikom trombotických príhod (167 pacientov, 109 pacientov liečených edoxabánom). Všeobecne bol bezpečnostný profil u detí podobný ako v populácii dospelých pacientov (pozri tabuľku 3). Celkovo boli u 16,6 % pediatrických pacientov liečených z dôvodu VTE hlásené nežiaduce reakcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie edoxabánom môže viesť ku krvácaniu. Skúsenosti s prípadmi predávkovania sú veľmi obmedzené.

Špecifické antidotum antagonizujúce farmakodynamický účinok edoxabánu nie je dostupné.

Skoré podanie aktívneho uhlia možno zväziť v prípade predávkovania edoxabánom kvôli zníženiu absorpcie. Toto odporúčanie je založené na štandardnej liečbe predávkovania liekmi a na dostupných údajoch s podobnými zlúčeninami, keďže použitie aktívneho uhlia na zníženie absorpcie edoxabánu nebolo špecificky študované v klinickom programe edoxabánu.

Manažment krvácania

Ak dôjde ku krvácaým komplikáciám u pacientov, ktorí užívajú edoxabán, ďalšie podanie edoxabánu sa má oddialiť alebo sa má liečba ukončiť, podľa toho, čo je vhodné. Edoxabán má terminálny polčas približne 10 až 14 hodín (pozri časť 5.2). Manažment má byť individuálny podľa závažnosti a miesta krvácania. Podľa potreby sa má použiť vhodná symptomatická liečba, ako je mechanická kompresia (napr. pri závažnej epistaxe), chirurgická hemostáza so zabezpečením kontroly krvácania, náhradou tekutín a hemodynamickou podporou, krvnými derivátmi (jednotkami erytrocytarnej masy alebo čerstvou zmrazenou plazmou, v závislosti od súvisiacej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocytmi.

Pre život ohrozujúce krvácania ktoré nemožno zvládať pomocou opatrení ako je transfúzia alebo hemostáza sa ukázalo, že podanie koncentráту 4 faktorov protrombínového komplexu (*prothrombin complex concentrate*, PCC) pri 50 IU/kg viedlo k zvráteniu účinku edoxabánu 30 minút po ukončení infúzie.

Zvážiť sa dá tiež použitie rekombinantného faktora VIIa (r-FVIIa). Existujú však len obmedzené klinické skúsenosti s používaním tohto produktu u osôb užívajúcich edoxabán.

V prípade závažného krvácania je podľa možnosti potrebné zvážiť konzultáciu s miestnym odborníkom na koaguláciu.

Nepredpokladá sa, že by protamín sulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu edoxabánu.

U účastníkov užívajúcich edoxabán neexistujú žiadne skúsenosti s použitím antifibrinolytík (kyselina tranexámová, kyselina aminokaprónová). Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu ani skúsenosti s použitím systémových hemostatík (dezmpresín, aprotinín) u účastníkov užívajúcich edoxabán. V dôsledku vysokej väzbovosti edoxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, priame inhibítory faktora Xa; ATC kód: B01AF03.

Mechanizmus účinku

Edoxabán je vysoko selektívny, priamy a reverzibilný inhibítor FXa, serínovej proteázy lokalizovanej v konečnej spoločnej dráhe koagulačnej kaskády. Edoxabán inhibuje voľný FXa a aktivitu protrombinázy. Inhibícia FXa v koagulačnej kaskáde redukuje tvorbu trombínu, predlžuje čas zrážania a redukuje riziko tvorby trombov.

Farmakodynamické účinky

Edoxabán vyvoláva rýchly nástup farmakodynamických účinkov počas 1-2 hodín, čo zodpovedá maximálnej expozícii edoxabánu (C_{max}). Farmakodynamické účinky namerané analýzou anti-FXa sú predvídateľné a korelujú s dávkou a koncentráciou edoxabánu. Ako výsledok inhibície FXa edoxabán tiež predlžuje čas zrážania v testoch ako je PT a aPTT. Zmeny pozorované v týchto testoch zrážania sa predpokladajú v terapeutickej dávke, avšak sú malé, podliehajú vysokému stupňu variability a nie sú užitočné pri monitorovaní antikoagulačného účinku edoxabánu.

Účinky markerov koagulácie pri prechode z rivaroxabanu, dabigatranu alebo apixabanu na edoxabán
V klinických farmakologických štúdiách dostávali zdraví účastníci rivaroxaban 20 mg jedenkrát denne, dabigatran 150 mg dvakrát denne alebo apixaban 5 mg dvakrát denne, nasledované jednorazovou dávkou edoxabánu 60 mg 4. deň. Bol meraný vplyv na PT a iné koagulačné biomarkery (napr. anti-FXa, aPTT). Po prechode na edoxabán 4. deň bol PT ekvivalentný ku 3. dňu u rivaroxabanu a apixabanu. U dabigatranu bola pozorovaná vyššia aktivita aPTT po podaní edoxabánu pri predchádzajúcej liečbe dabigatranom v porovnaní s liečbou po podaní samotného edoxabánu. Považuje sa to za dôsledok preklenovacieho vplyvu liečby dabigatranom, avšak toto nevedlo k predĺženiu času krvácania.

Na základe týchto údajov sa pri prechode z týchto antikoagulancií na edoxabán môže prvá dávka edoxabánu začať v čase ďalšej plánovanej dávky predchádzajúceho antikoagulancia (pozri časť 4.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie

Klinický program edoxabánu pre fibriláciu predsiení bol navrhnutý na preukázanie účinnosti a bezpečnosti dvoch skupín, ktorým boli podávané dávky edoxabánu v porovnaní s warfarínom na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s NVAF a pri strednom až

vysokom riziku cievnej mozgovej príhody a pri príhodách systémovej embolizácie (*systemic embolic events*, SEE).

V pivotnej štúdií ENGAGE AF-TIMI 48 (udalosťami riadená fáza 3 multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, dvojito placebo kontrolovanej štúdie s paralelnými skupinami) bolo 21 105 účastníkov s priemerným CHADS₂ skóre (kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek \geq 75 rokov, diabetes mellitus, cievna mozgová príhoda) 2,8 randomizovaných buď do skupiny liečenej edoxabánom 30 mg jedenkrát denne alebo do skupiny liečenej edoxabánom 60 mg jedenkrát denne alebo warfarínom. Účastníci v oboch liečebných skupinách edoxabánu mali dávky znížené na polovicu, ak bol prítomný jeden alebo viac z nasledujúcich klinických faktorov: stredne ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 30 - 50 ml/min), nízka telesná hmotnosť (\leq 60 kg) alebo súbežné užívanie špecifických inhibítorov P-gp (verapamil, chinidín, dronedarón).

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola kombinácia cievnej mozgovej príhody a SEE. Sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali: kombinácia cievnej mozgovej príhody, SEE a kardiovaskulárnej (*cardiovascular*, CV) mortality; významné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (*major adverse cardiovascular event*, MACE), ktoré sú kombináciou nefatálneho infarktu myokardu (IM), nefatálnej cievnej mozgovej príhody, nefatálnej SEE a úmrtia z kardiovaskulárnych príčin alebo na krvácanie; kombináciou cievnej mozgovej príhody, SEE a celkovej mortality.

Medián štúdie liekovej expozície, pre obe skupiny liečené edoxabánom 60 mg aj 30 mg, bol 2,5 roka. Medián následného sledovania štúdie, pre obe skupiny liečené edoxabánom 60 mg aj 30 mg, bol 2,8 roka. Medián expozície v skupine liečenej edoxabánom 60 mg bol 15 471 osoborokov, v skupine liečenej edoxabánom 30 mg bol 15 840 a medián následného sledovania štúdie v skupine liečenej edoxabánom 60 mg bol 19 191 osoborokov, v skupine liečenej edoxabánom 30 mg bol 19 216.

V skupine liečenej warfarínom bol medián TTR (čas v terapeutickom rozmedzí, INR 2,0-3,0) 68,4 %.

Hlavná analýza účinnosti bola zameraná na zobrazenie non-inferiority edoxabánu oproti warfarínu pri prvej cievnej mozgovej príhode alebo SEE počas liečby alebo do 3 dní od podania poslednej dávky v modifikovanej intention-to-treat (mITT) populácii. Edoxabán 60 mg nebol horší ako warfarín v primárnom ukazovateli účinnosti, cievnej mozgovej príhody alebo SEE (horná hranica 97,5 % CI pre pomer rizík (*hazard ratio*, HR) bol pod vopred stanoveným rozpätím non-inferiority 1,38) (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Cievne mozgové príhody a SEE v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, počas liečby)

Primárny ukazovateľ	Edoxabán 60 mg (znižovaná dávka 30 mg) (N = 7 012)	Warfarín (N = 7 012)
Prvá cievna mozgová príhoda/SEE^a		
n	182	232
Výskyt príhod (%/rok) ^b	1,18	1,50
HR (97,5 % CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-hodnota non-inferiority ^c	< 0,0001	
Prvá ischemická cievna mozgová príhoda		
n	135	144
Výskyt príhod (%/rok) ^b	0,87	0,93
HR (95 % CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Prvá hemoragická cievna mozgová príhoda		
n	40	76
Výskyt príhod (%/rok) ^b	0,26	0,49
HR (95 % CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Prvá SEE		
n (%/rok) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95 % CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Skratky: HR (*hazard ratio*) = pomer rizík verzus warfarín, CI (*confidence interval*) = interval spoľahlivosti, n = počet príhod, mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat, N = počet účastníkov v mITT populácii, SEE = systémová embolická príhoda.

^a Účastník môže byť zastúpený vo viacerých radoch.

^b Výskyt príhod (%/rok) je prepočítaný ako počet príhod/expozícia osoborokov.

^c Obojstranná p-hodnota je založená na rozpätí non-inferiority 1,38.

Počas celého sledovaného obdobia v ITT populácii (analýza nastavená na zobrazenie superiority) došlo k hodnotenej cievnej mozgovej príhode alebo SEE u 296 účastníkov v skupine edoxabánu 60 mg (1,57 % ročne) a u 337 účastníkov v skupine s warfarínom (1,80 % ročne). V porovnaní s účastníkmi liečenými warfarínom bol HR v skupine edoxabánu 60 mg 0,87 (99 % CI: 0,71; 1,07; p = 0,08 pre superioritu).

V analýzách podskupín, u účastníkov v skupine liečenej 60 mg, u ktorých bola dávka v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 znížená na 30 mg (pre telesnú hmotnosť ≤ 60 kg, stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek alebo súbežné užívanie inhibítorov P-gp), bol výskyt príhod: 2,29 % za rok pre primárny ukazovateľ, v porovnaní s výskytom príhod 2,66 % za rok pre zodpovedajúcich účastníkov v skupine liečenej warfarínom [HR (95 % CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Výsledky účinnosti u preddefinovaných hlavných podskupín (so znížením dávky podľa potreby), vrátane veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, stavu renálnych funkcií, predchádzajúcej cievnej mozgovej príhody alebo TIA, diabetu a inhibítorov P-gp boli všeobecne v súlade s primárnymi výsledkami účinnosti pre celkovú populáciu v klinickom skúšaní.

HR (edoxabán 60 mg verzus warfarín) pre primárny ukazovateľ v strediskách s nižším priemerným časom INR v liečebnom rozmedzí (INR TTR) warfarínu bol 0,73-0,80 pre 3 najnižšie kvartily (INR TTR ≤ 57,7 % až ≤ 73,9 %). V strediskách s najlepšou kontrolou liečby warfarínom to bolo 1,07 (4. kvartil s > 73,9 % hodnotami INR v terapeutickom rozmedzí).

Medzi účinkami edoxabánu versus warfarínu na hlavný výstup štúdie (cievna mozgová príhoda/SEE) a na renálnu funkciu (p-hodnota 0,0042, mITT, celkové obdobie štúdie) bola štatisticky významná interakcia.

Tabuľka 5 ukazuje ischemické cievne mozgové príhody/SEE podľa kategórie CrCl u pacientov s NVAF v ENGAGE AF-TIMI 48. Pri zvyšujúcom sa CrCl sa výskyt príhod znižuje v oboch liečebných skupinách.

Tabuľka 5: Počet ischemických cievnych mozgových príhod/SEE podľa kategórie CrCl v ENGAGE AF-TIMI 48, mITT analyzovaný súbor celkového obdobia štúdie

CrCl podskupina (ml/min)	Edoxabán 60 mg (N = 7 012)			Warfarín (N = 7 012)			HR (95 % CI)
	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 až ≤ 70	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 až ≤ 90	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 až ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 až ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Skratky: CrCl = klírens kreatinínu, N = počet účastníkov v mITT populácii celkového obdobia štúdie, mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat, n = počet pacientov v podskupine, HR = pomer rizík verus warfarín, CI = interval spoľahlivosti.

*HR nie je vypočítaný pri počte príhod < 5 v jednej liečebnej skupine.

V rámci podskupín renálnych funkcií boli výsledky sekundárnych ukazovateľov účinnosti v súlade s tými pre primárny ukazovateľ.

Testy superiority boli vykonané počas celkového obdobia *intention-to-treat* (ITT) štúdie.

Cievna mozgová príhoda a SEE sa objavili u menšieho počtu účastníkov v skupine liečenej edoxabánom 60 mg ako v skupine liečenej warfarínom (1,57 % a 1,80 % za rok, v uvedenom poradí), s HR 0,87 (99 % CI: 0,71; 1,07; p = 0,0807 pre superioritu).

Vopred stanovené kombinované ukazovatele pre porovnanie skupiny liečenej edoxabánom 60 mg a warfarínom boli HR (99 % CI) pre cievnu mozgovú príhodu, SEE a CV mortalitu 0,87 (0,76; 0,99), pre MACE 0,89 (0,78; 1,00) a cievnu mozgovú príhodu, SEE a úmrtnosť z akýchkoľvek príčin 0,90 (0,80; 1,01).

Výsledky pre úmrtnosť z akýchkoľvek príčin (posudzované úmrtia) v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 boli 769 (3,99 % ročne) u účastníkov užívajúcich edoxabán 60 mg (znižená dávka 30 mg) v porovnaní s 836 (4,35 % ročne) pre warfarín, [HR (95 % CI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Úmrtnosť z akýchkoľvek príčin (posudzované úmrtia) u renálnych podskupín (edoxabán versus warfarín): CrCl 30 až ≤ 50 ml/min [HR (95 % CI): 0,81 (0,68; 0,97)], CrCl > 50 až < 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)].

Edoxabán 60 mg (znižená dávka 30 mg) viedol k zníženej miere kardiovaskulárnej mortality v porovnaní s warfarínom [HR (95 % CI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Posudzované údaje účinnosti pre kardiovaskulárnu mortalitu u renálnych podskupín (edoxabán versus warfarín): CrCl 30 až ≤ 50 ml/min [HR (95 % CI): 0,80 (0,65; 0,99)], CrCl > 50 až < 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)].

Primárnym ukazovateľom bezpečnosti bolo závažné krvácanie.

Čo sa týka závažného krvácania, došlo k výraznému zníženiu rizika v skupine liečenej edoxabánom 60 mg, v porovnaní so skupinou liečenou warfarínom (2,75 % a 3,43 % ročne, v uvedenom poradí) [HR (95 % CI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], ICH (0,39 % a 0,85 % ročne, v uvedenom poradí) [HR (95 % CI): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] a aj čo sa týka iných typov krvácania (tabuľka 6).

Zníženie fatálneho krvácania bolo tiež signifikantné v skupine liečenej edoxabánom 60 mg v porovnaní so skupinou liečenou warfarínom (0,21 % a 0,38 %) [HR (95 % CI): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 pre superioritu], primárne kvôli zníženiu fatálneho ICH krvácania [HR (95 % CI): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

Tabuľka 6: Udalosti krvácania v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 – bezpečnostná analýza počas obdobia liečby

	Edoxabán 60 mg (znižovaná dávka 30 mg) (N = 7 012)	Warfarín (N = 7 012)
Závažné krvácanie		
n	418	524
Výskyt príhod (%/rok) ^a	2,75	3,43
HR (95 % CI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-hodnota	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Výskyt príhod (%/rok) ^a	0,39	0,85
HR (95 % CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Fatálne krvácanie		
n	32	59
Výskyt príhod (%/rok) ^a	0,21	0,38
HR (95 % CI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM krvácanie		
n	1 214	1 396
Výskyt príhod (%/rok) ^a	8,67	10,15
HR (95 % CI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Akékolvek potvrdené krvácanie^c		
n	1 865	2 114
Výskyt príhod (%/rok) ^a	14,15	16,40
HR (95 % CI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Skratky: ICH = intrakraniálne krvácanie, HR = pomer rizík verus warfarín, CI = interval spoľahlivosti, CRNM = klinicky významné nezávažné (*clinically relevant non-major*), n = počet účastníkov s udalosťami, N = počet účastníkov v populácii na bezpečnostnú analýzu.

^a Výskyt príhod (%/rok) je prepočítaný ako počet príhod/expozícia osoborokov.

^b ICH zahŕňa primárnu hemoragickú cievnu mozgovú príhodu, subarachnoidálne krvácanie, epi-/subdurálne krvácanie a ischemickú cievnu mozgovú príhodu s významnou konverziou na hemorágiu. Všetky ICH hlásené prostredníctvom elektronických formulárov hlásenia udalosti (*electronic case report form*, eCRF) hodnotenia cerebrovaskulárneho a neintrakraniálneho krvácania potvrdené hodnotiteľom, sú zahrnuté v počte ICH.

^c 'Akékolvek potvrdené krvácanie' vrátane tých, ktoré boli hodnotiteľom definované ako klinicky zjavné.

Poznámka: Jedinec môže byť zahrnutý do viacerých subkategórií ak on/ona mal/mala udalosť pre tieto kategórie. Prvá príhoda z každej kategórie je zahrnutá v analýze.

Tabuľky 7, 8 a 9 ukazujú závažné, fatálne a intrakraniálne krvácania, v uvedenom poradí, podľa kategórie CrCl u pacientov s NVAF v ENGAGE AF-TIMI 48. Pri zvyšujúcom sa CrCl sa výskyt príhod znižuje v oboch liečebných skupinách.

Tabuľka 7: Počet príhod závažného krvácania podľa kategórie CrCl v ENGAGE AF-TIMI 48, bezpečnostná analýza počas obdobia liečby^a

CrCl podskupina (ml/min)	Edoxabán 60 mg (N = 7 012)			Warfarín (N = 7 012)			HR (95 % CI)
	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 až ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 až ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 až ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 až ≤ 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)

Tabuľka 8: Počet príhod fatálneho krvácania podľa kategórie CrCl v ENGAGE AF-TIMI 48, bezpečnostná analýza počas obdobia liečby^a

CrCl podskupina (ml/min)	Edoxabán 60 mg (N = 7 012)			Warfarín (N = 7 012)			HR (95 % CI)
	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1 302	9	0,36	1 305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 až ≤ 70	2 093	8	0,18	2 106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 až ≤ 90	1 661	10	0,26	1 703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 až ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 až ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabuľka 9: Počet príhod intrakraniálneho krvácania podľa kategórie CrCl v ENGAGE AF-TIMI 48, bezpečnostná analýza počas obdobia liečby^a

CrCl podskupina (ml/min)	Edoxabán 60 mg (N = 7 012)			Warfarín (N = 7 012)			HR (95 % CI)
	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1 302	16	0,64	1 305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 až ≤ 70	2 093	19	0,42	2 106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 až ≤ 90	1 661	17	0,44	1 703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 až ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 až ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Skratky: N = počet účastníkov v mITT populácii celkového obdobia štúdie, mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat, n = počet pacientov v podskupine, HR = pomer rizík verus warfarín; CI = interval spoľahlivosti.

*HR nie je vypočítaný pri počte príhod < 5 v jednej liečebnej skupine.

^a Obdobie liečby: Čas od prvej dávky študovaného lieku do poslednej dávky plus 3 dni.

V analýze podskupín, u účastníkov v skupine liečenej 60 mg, u ktorých bola dávka v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 znížená na 30 mg pre telesnú hmotnosť ≤ 60 kg, stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek alebo súbežné užívanie inhibítorov P-gp, 104 (3,05 % ročne) účastníkov so zníženou dávkou edoxabánu 30 mg a 166 (4,85 % ročne) účastníkov so zníženou dávkou warfarínu malo závažné udalosti krvácania [HR (95 % CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

V štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 došlo k výraznému zlepšeniu čistého klinického výsledku (prvá cievná mozgová príhoda, SEE, významné krvácanie alebo úmrtnosť z akýchkoľvek príčin; mITT populácia, celkové obdobie štúdie) v prospech edoxabánu, HR (95 % CI): 0,89 (0,83; 0,96), $p = 0,0024$, pri porovnávaní skupiny liečenej edoxabánom 60 mg a warfarínom.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentných DVT a PE (VTE)

Klinický program edoxabánu pre VTE bol navrhnutý na preukázanie účinnosti a bezpečnosti edoxabánu pri liečbe DVT a PE a pri prevencii rekurentných DVT a PE.

V pivotnej štúdiu Hokusai-VTE bolo 8 292 účastníkov randomizovaných na počiatočnú liečbu heparínom (enoxaparin alebo nefrakciovaný heparín) nasledovanú liečbou edoxabánom 60 mg jedenkrát denne alebo komparátorom. V porovnávacom ramene dostávali účastníci začiatočnú liečbu heparínom súbežne s warfarínom, titrovanú na cieľovú hodnotu INR 2,0 až 3,0, nasledovanú liečbou samotným warfarínom. Trvanie liečby bolo od 3 mesiacov do 12 mesiacov, stanovené skúšajúcim na základe klinických znakov pacienta.

Väčšina pacientov liečených edoxabánom bola europoidnej rasy (69,6 %) a mongoloidnej rasy (21,0 %), 3,8 % bolo negroidnej rasy, a 5,3 % bolo kategorizované ako iná rasa.

Trvanie liečby bolo aspoň 3 mesiace pre 3 718 (91,6 %) účastníkov liečených edoxabánom versus 3 727 (91,4 %) účastníkov liečených warfarínom, aspoň 6 mesiacov pre 3 495 (86,1 %) účastníkov liečených edoxabánom versus 3 491 (85,6 %) účastníkov liečených warfarínom a 12 mesiacov pre 1 643 (40,5 %) účastníkov liečených edoxabánom versus 1 659 (40,4 %) účastníkov liečených warfarínom.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola rekurencia symptomatického VTE, definovaná ako kombinácia rekurentnej symptomatickej DVT, nefatálnej symptomatickej PE a fatálnej PE u účastníkov počas 12-mesačného obdobia štúdie. Sekundárne výsledky účinnosti zahŕňali kombináciu klinického výsledku rekurentného VTE a úmrtnosti z akýchkoľvek príčin.

Edoxabán 30 mg jedenkrát denne bol používaný u účastníkov s jedným alebo viacerými nasledujúcimi klinickými faktormi: stredne ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 30 – 50 ml/min); telesná hmotnosť ≤ 60 kg; súbežné použitie určitých inhibítorov P-gp.

V štúdiu Hokusai-VTE (tabuľka 10) bola preukázaná non-inferiorita edoxabánu oproti warfarínu pre primárny ukazovateľ účinnosti, rekurentný VTE, ku ktorému došlo u 130 z 4 118 účastníkov (3,2 %) v skupine edoxabánu oproti 146 z 4 122 účastníkov (3,5 %) v skupine s warfarínom, [HR (95 % CI): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ pre non-inferioritu]. V skupine liečenej warfarínom, medián TTR(INR 2,0-3,0) bol 65,6 %. U pacientov s PE (s alebo bez DVT) 47 (2,8 %) účastníkov s edoxabánom a 65 účastníkov (3,9 %) s warfarínom malo rekurentný VTE [HR (95 % CI): 0,73 (0,5; 1,06)].

Tabuľka 10: Výsledky účinnosti štúdie Hokusai VTE - mITT populácie, celková doba štúdie

Primárny ukazovateľ ^a	Edoxabán 60 mg (znižovaná dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarín (N = 4 122)	Edoxabán vs Warfarín HR (95 % CI) ^b p-hodnota ^c
Všetci účastníci so symptomatickým rekurentným VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-hodnota < 0,0001 (non-inferiorita)
PE s alebo bez DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fatálna PE alebo smrť, kde PE nemožno vylúčiť	24 (0,6)	24 (0,6)	
Nefatálna PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Iba DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; DVT = hlboká venózna trombóza; mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat; HR = pomer rizík verusus warfarín; n = počet účastníkov s príhodami; N = počet účastníkov v mITT populácii; PE = pľúcna embólia; VTE = venózne tromboembolické príhody.

^a Primárnym ukazovateľom účinnosti je posudzovaný symptomatický rekurentný VTE (t.j. kompozitný ukazovateľ DVT, nefatálna PE a fatálna PE).

^b HR, obojstranné CI sú založené na Cox regresnom modeli proporcionálnych rizík, vrátane liečenia a na nasledujúcich randomizovaných stratifikačných faktoroch ako premenných: prítomná diagnóza (PE s alebo bez DVT, iba DVT), rizikové faktory na počiatku (dočasné faktory, všetky ostatné) a potreba edoxabánu 30 mg/edoxabánovej placebovej dávky pri randomizácii (áno/nie).

^c P-hodnota je pre vopred definované rozpätie non-inferiority 1,5.

U účastníkov s dávkou zníženou na 30 mg (predovšetkým kvôli nízkej telesnej hmotnosti alebo renálnej funkcii) malo 15 (2,1 %) účastníkov liečených edoxabánom a 22 (3,1 %) účastníkov liečených warfarínom rekurentný VTE [HR (95 % CI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Sekundárny kombinovaný ukazovateľ rekurentného VTE a úmrtnosti z akýchkoľvek príčin sa objavil u 138 účastníkov (3,4 %) v skupine s edoxabánom a 158 účastníkov (3,9 %) v skupine s warfarínom [HR (95 % CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Výsledky úmrtnosti z akýchkoľvek príčin (posudzované úmrtia) v Hokusai-VTE boli 136 (3,3 %) pre účastníkov užívajúcich edoxabán 60 mg (znižovaná dávka 30 mg) na rozdiel od 130 (3,2 %) pre účastníkov užívajúcich warfarín.

Vo vopred stanovenej analýze podskupiny účastníkov s PE bolo 447 (30,6 %) účastníkov liečených edoxabánom a 483 (32,2 %) účastníkov liečených warfarínom identifikovaných s diagnózou PE a s hodnotou N-terminálneho pro-B-typu natriuretického peptidu (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml. Primárny výsledok účinnosti sa objavil u 14 (3,1 %) účastníkov s edoxabánom a 30 (6,2 %) účastníkov s warfarínom [HR (95 % CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Výsledky účinnosti u preddefinovaných hlavných podskupín (so znížením dávky podľa potreby), vrátane veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, stavu renálnej funkcie boli v súlade s primárnymi výsledkami účinnosti pre celkovú populáciu v klinickom skúšaní.

Primárnym ukazovateľom bezpečnosti bolo klinicky významné krvácanie (závažné alebo klinicky významné nezávažné).

Tabuľka 11 sumarizuje posudzované príhody krvácania pre bezpečnostnú analýzu nastavenú na obdobie liečby.

Došlo k výraznému zníženiu rizika v skupine liečenej edoxabánom, v porovnaní so skupinou liečenou warfarínom, pre primárny ukazovateľ bezpečnosti klinicky významného krvácania, kombináciu závažného krvácania alebo klinicky významného nezávažného (*clinically relevant non-major*, CRNM)

krvácenia, čo sa objavilo u 349 zo 4 118 účastníkov (8,5 %) v skupine s edoxabánom a u 423 zo 4 122 účastníkov (10,3 %) v skupine s warfarínom [HR (95 % CI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 pre superioritu].

Tabuľka 11: Prípady krvácenia v štúdií Hokusai-VTE – bezpečnostná analýza obdobia liečby^a

	Edoxabán 60 mg (znižovaná dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarín (N = 4 122)
Klinicky významné krvácanie (Závažné a CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-hodnota	0,004 (pre superioritu)	
Závažné krvácanie n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95 % CI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH fatálne	0	6 (0,1)
ICH nefatálne	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM krvácanie		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Všetky krvácania		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
HR (95 % CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Skratky: ICH = intrakraniálne krvácanie, HR = pomer rizík verus warfarín; CI = interval spoľahlivosti; N = počet účastníkov v bezpečnostnej populácii; n = počet príhod; CRNM = klinicky významné nezávažné

^a Obdobie počas liečby: Čas od prvej dávky študovaného lieku do poslednej dávky plus 3 dni.

^b Primárny ukazovateľ bezpečnosti: Klinicky významné krvácanie (kombinácia závažného a klinicky významného nezávažného krvácenia).

V analýze podskupín, u účastníkov so zníženou dávkou 30 mg v štúdií Hokusai-VTE pre telesnú hmotnosť ≤ 60 kg, stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek alebo súbežné užívanie inhibítorov P-gp, 58 (7,9 %) účastníkov so zníženou dávkou edoxabánu 30 mg a 92 (12,8 %) účastníkov užívajúcich warfarín malo závažné krvácanie alebo udalosti CRNM krvácenia [HR (95 %): 0,62 (0,44; 0,86)].

V štúdií Hokusai-VTE bol čistý klinický výsledok (rekurentný VTE, závažné krvácanie, úmrtnosť z akýchkoľvek príčin; mITT populácia, celkové obdobie štúdie) HR (95 % CI) 1,00 (0,85; 1,18), pri porovnaní edoxabánu s warfarínom.

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a vysokým CrCl (CrCl > 100 ml/min)

Špecializované, randomizované, dvojito zaslepené skúšanie (E314) sa uskutočnilo u 607 pacientov s NVAF a vysokým CrCl (CrCl > 100 ml/min merané pomocou Cockcroftovej-Gaultovej metódy), malo primárny cieľ zhodnotiť farmakokinetiku/farmakodynamiku (PK/PD) edoxabánu v dávke 60 mg jedenkrát denne v porovnaní s dávkou 75 mg jedenkrát denne. Spolu s primárnym cieľom zhodnotiť PK/PD štúdia zahŕňala zhodnotenie cieľových ukazovateľov cievná mozgová príhoda a krvácanie v priebehu 12-mesačného obdobia liečby.

Podľa predpokladu došlo pri dávke 75 mg jedenkrát denne v podskupine s vysokým CrCl (> 100 ml/min) k približne 25 % zvýšeniu expozície v porovnaní s dávkou 60 mg edoxabánu jedenkrát denne.

Počet účastníkov, u ktorých došlo k výskytu posudzovaného kombinovaného ukazovateľa cievna mozgová príhoda/tranzitórna ischemická príhoda (TIA)/systémová embolická príhoda (SEE), udalosti spojených s účinnosťou, bol obmedzený a zahŕňal 2 prípady cievnej mozgovej príhody v skupine s edoxabánom 60 mg (0,7 %; 95 % CI: 0,1 % až 2,4 %) a 3 prípady cievnej mozgovej príhody v skupine s edoxabánom 75 mg (1 %; 95 % CI: 0,2 % až 2,9 %).

Posudzované prípady závažného krvácania sa vyskytli u 2 účastníkov (0,7 %; 95 % CI: 0,1 % až 2,4 %) v skupine s edoxabánom 60 mg v porovnaní s 3 účastníkmi (1 %; 95 % CI: 0,2 % až 2,9 %) v skupine s edoxabánom 75 mg. Jeden z 2 prípadov závažného krvácania v skupine s edoxabánom 60 mg bol v kritickej oblasti/kritickom orgáne (intraokulárne) a druhé závažné krvácanie bolo intramuskulárne. Dva z 3 prípadov závažného krvácania v skupine s edoxabánom 75 mg boli v kritickej oblasti/kritickom orgáne (intracerebrálne/1 úmrtie) a 1 krvácanie bolo v hornom gastrointestinálnom trakte (život ohrozujúce). Taktiež sa vyskytlo 9 (3 %) klinicky významných nezávažných krvácaní (CRNM) v skupine s edoxabánom 60 mg a 7 (2,3 %) CRNM krvácaní v skupine s edoxabánom 75 mg.

Ako doplnenie ku klinickému skúšaniu E314 sa uskutočnila prospektívna, mnohonárodná, postregistračná, observačná štúdia (ETNA-AF) vo viacerých centrách v 10 európskych krajinách so 13 980 zaradenými účastníkmi. V tejto populácii malo 1 826 osôb CrCl > 100 ml/min a bol im podávaný edoxabán 60 mg podľa kritérií dávkovania určených v súhrne charakteristických vlastností lieku. Miery ročných výskytov kombinácie ischemická cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia boli 0,39 %/rok a udalosti závažného krvácania 0,73 %/rok.

Vzhľadom na súhrn údajov z ENGAGE AF, E314 a ETNA-AF sa očakáva, že pacienti s NVAF a vysokým CrCl budú mať pri liečbe edoxabánom 60 mg ročnú mieru ischemickej cievnej mozgovej príhody/systémovej embólie ≤ 1 %. Zvýšením dávky nad 60 mg u pacientov s NVAF a vysokým CrCl (> 100 ml/min) sa neočakáva vyššia ochrana pred cievnu mozgovou príhodou a toto zvýšenie sa môže spájať s nárastom nežiaducich udalostí. Preto sa u týchto pacientov po dôkladnom individuálnom zhodnotení tromboembolického rizika a rizika krvácania odporúča režim 60 mg edoxabánu jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Pacienti, ktorí podstupujú kardioverziu

Multicentrická, prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia so zaslepeným hodnotením ukazovateľa (ENSURE-AF) uskutočnená u 2199 randomizovaných účastníkov (bez predchádzajúcej antikoagulačnej liečby a predliečeni), u ktorých bola prítomná NVAF plánovaná na kardioverziu, porovnávala edoxabán 60 mg jedenkrát denne s enoxaparínom/warfarínom, aby sa udržal INR v terapeutickom rozmedzí 2,0 – 3,0 (randomizácia 1:1), priemerné TTR pri warfaríne bolo 70,8 %. Celkovo 2 149 účastníkov bolo liečených buď edoxabánom (N = 1 067) alebo enoxaparínom/warfarínom (N = 1 082). Účastníci v skupine s liečbou edoxabánom dostávali 30 mg jedenkrát denne, ak boli prítomné jeden alebo viac z nasledujúcich klinických faktorov: stredne ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 30 – 50 ml/min), nízka telesná hmotnosť (≤ 60 kg) alebo súbežné použitie špecifických inhibítorov P-gp. U väčšiny účastníkov v skupinách s edoxabánom a warfarínom sa vykonala kardioverzia (83,7 % a 78,9 %, v tomto poradí) alebo u nich došlo k spontánnej konverzii (6,6 % a 8,6 %, v tomto poradí). Bola použitá kardioverzia s využitím TEE (do 3 dní od začatia) alebo konvenčná kardioverzia (najmenej 21 dní predchádzajúcej liečby). Po kardioverzii účastníci pokračovali v liečbe 28 dní.

Primárny výsledok účinnosti pozostával z kombinácie všetkých cievnych mozgových príhod, SEE, IM a CV mortality. Celkovo sa vyskytlo 5 (0,5 %, 95 % CI 0,15 % - 1,06 %) udalostí v skupine účastníkov s edoxabánom (N = 1 095) a 11 (1,0 %, 95 % CI 0,50 % - 1,78 %) udalostí v skupine s warfarínom (N = 1 104); miera pravdepodobnosti (*odds ratio*, OR) 0,46 (95 % CI 0,12 – 1,43); ITT analýza počas celkového obdobia štúdie s priemerným trvaním 66 dní.

Primárny výsledok bezpečnosti pozostával zo závažného krvácania a CRNM krvácania. Celkovo sa vyskytlo 16 (1,5 %, 95 % CI 0,86 % - 2,42 %) udalostí v skupine účastníkov s edoxabánom (N = 1 067) a 11 (1,0 %, 95 % CI 0,51 % - 1,81 %) udalostí v skupine s warfarínom (N = 1 082); miera pravdepodobnosti 1,48 (95 % CI 0,64 - 3,55); analýza bezpečnosti počas obdobia liečby.

Táto prieskumná štúdia preukázala nízke miery závažného a CRNM krvácania a tromboembólie v dvoch liečebných skupinách pri vykonaní kardioverzie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť, účinnosť, farmakokinetika a farmakodynamika edoxabánu u pediatrických účastníkov vo veku od narodenia do 18 rokov s VTE a srdcovými ochoreniami s rizikom trombotických udalostí sa hodnotili v dvoch štúdiách fázy 3, Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE (pozri časť 4.2). Pivotná pediatrická štúdia Hokusai VTE PEDIATRICS je opísaná nižšie.

Pivotná štúdia (Hokusai VTE PEDIATRICS) bola otvorená, randomizovaná, multicentrická, kontrolovaná štúdia fázy 3 na vyhodnotenie farmakokinetiky a farmakodynamiky edoxabánu a porovnanie účinnosti a bezpečnosti edoxabánu so štandardnou antikoagulačnou liečbou (kontrolnou skupinou) u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do menej ako 18 rokov s potvrdeným venóznym tromboembolizmom (VTE).

Primárnym ukazovateľom účinnosti bol kombinovaný ukazovateľ symptomatického rekurentného venózneho tromboembolického ochorenia, úmrtia v dôsledku VTE a žiadnej zmeny alebo rozšírenia trombotickej záťaže počas obdobia prvých 3 mesiacov (plánované trvanie liečby bolo 6 až 12 týždňov pre pediatrických pacientov vo veku od narodenia do menej ako 6 mesiacov).

Dávky edoxabánu testované v štúdiu Hokusai VTE PEDIATRICS boli stanovené podľa veku a telesnej hmotnosti. Zníženie dávok sa odporúčalo na základe klinických faktorov zahŕňajúcich funkciu obličiek a súbežné užívanie inhibítorov P-gp (tabuľka 12).

Tabuľka 12: Dávka edoxabánu testovaná v štúdiu Hokusai VTE PEDIATRICS

Vek k dátumu udelenia súhlasu	Telesná hmotnosť ^c	Dávka (tableta) ^a	Dávka (suspenzia) ^a	Zníženie dávky ^b
12 rokov až < 18 rokov	≥ 60 kg	60 mg	Neaplikovateľné	45 mg
	≥ 30 až < 60 kg	45 mg	Neaplikovateľné	30 mg
	< 5. percentil pre daný vek	30 mg	Neaplikovateľné	Neaplikovateľné
6 rokov až < 12 rokov	< 60 kg; dávkovanie na základe mg/kg	Neaplikovateľné	1,2 mg/kg (najviac 45 mg)	0,8 mg/kg (najviac 45 mg)
2 roky až < 6 rokov	Dávkovanie na základe mg/kg	Neaplikovateľné	1,4 mg/kg (najviac 45 mg)	0,7 mg/kg (najviac 24 mg)
6 mesiacov až < 2 roky	Dávkovanie na základe mg/kg	Neaplikovateľné	1,5 mg/kg (najviac 45 mg)	0,75 mg/kg (najviac 24 mg)
>28 dní až < 6 mesiacov	Dávkovanie na základe mg/kg	Neaplikovateľné	0,8 mg/kg (najviac 12 mg)	0,4 mg/kg (najviac 6 mg)
Narodenie (38 týždňov gestácie) až ≤ 28 dní	Dávkovanie na základe mg/kg	Neaplikovateľné	0,4 mg/kg (najviac 6 mg)	0,4 mg/kg (najviac 6 mg)

^a Účastníci boli poučení, aby užívali edoxabán (tablety alebo granulát) perorálne raz denne, každý deň v rovnakom čase, s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa mali zapíť pohárom vody.

^b na základe klinických faktorov zahŕňajúcich funkciu obličiek (stredne ťažká a ťažká porucha funkcie obličiek s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (eGFR) 10-20, 20-35 a 30-50 ml/min/1,73 m² pre osoby vo veku > 4 týždne až ≤ 8 týždňov, > 8 týždňov až ≤ 2 roky a > 2 roky až ≤ 12 rokov, v uvedenom poradí; eGFR 35-55 ml/min/1,73 m² pre chlapcov vo veku > 12 rokov až < 18 rokov a eGFR 30-50 ml/min/1,73 m² pre dievčatá vo veku > 12 rokov až < 18 rokov) a súbežné užívanie inhibítorov P-gp (napr.: cyklosporínu, dronedarónu, erytromycínu, ketokonazolu).

Do štúdie bolo celkovo randomizovaných 290 účastníkov: 147 do skupiny s edoxabánom a 143 do kontrolnej skupiny so štandardnou liečbou, pričom 286 účastníkov užilo aspoň jednu dávku skúmaného lieku (mITT); 145 účastníkov v skupine s edoxabánom a 141 účastníkov v kontrolnej skupine. Približne polovica všetkých účastníkov bola mužského pohlavia (52,4 %) a väčšina liečených účastníkov boli belosi (177 [61,9 %] účastníkov). Priemerná telesná hmotnosť bola 45,35 kg a priemerný BMI bol 20,4 kg/m². Celkovo 167 (58,4 %) účastníkov spadalo do kohorty od 12 do < 18 rokov, 44 (15,4 %) účastníkov do kohorty od 6 do < 12 rokov, 31 (10,8 %) účastníkov do kohorty od 2 do < 6 rokov, 28 (9,8 %) účastníkov do kohorty od 6 mesiacov do < 2 rokov a 16 (5,6 %) účastníkov do kohorty od 0 do < 6 mesiacov. Celkovo 28 (19,3 %) detí v skupine s edoxabánom a 31 (22,0 %) detí v kontrolnej skupine malo v anamnéze výskyt novotvarov. Typom indexovej udalosti bola DVT s PE alebo bez PE u 125 (86,2 %) zo 145 detí v skupine s edoxabánom a 121 (85,8 %) zo 141 detí v kontrolnej skupine, zatiaľ čo v ostatných prípadoch, 20 (13,8 %) v skupine s edoxabánom a 20 (14,2 %) v kontrolnej skupine, išlo o PE bez DVT. DVT bola najčastejšie lokalizovaná v dolných končatinách (50 (34,5 %) prípadov v skupine s edoxabánom a 44 (31,2 %) prípadov v kontrolnej skupine), horných končatinách (22 (15,2 %) vs. 24 (17,0 %)) a v mozgovom žilnom splave (27 (18,6 %) vs. 21 (14,9 %)).

Pomer rizík (HR) pre skupinu s edoxabánom oproti kontrolnej skupine so štandardnou liečbou bol 1,01 (95 % CI: 0,59 až 1,72). Horná hranica 95 % CI (1,72) prekročila vopred stanovené rozpätie non-inferiority 1,5, preto sa non-inferiorita edoxabánu oproti štandardnej liečbe nepotvrdila (pozri tabuľku 13).

Tabuľka 13: Posudzovaný kombinovaný primárny ukazovateľ účinnosti – hlavné obdobie liečby (sada na analýzu mITT)

	Edoxabán (N = 145)	Štandardná liečba (N = 141)
Počet účastníkov s udalosťami (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Symptomatický rekurentný VTE (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
PE bez alebo s DVT (n, %)	0	1 (0,7)
Fatálna PE (n, %)	0	0
Nefatálna PE (n, %)	0	1 (0,7)
Len DVT (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Fatálna DVT (n, %)	0	0
Nefatálna DVT (n, %)	4 (2,8)	0
Neobjasnené úmrtie, pri ktorom nemožno vylúčiť VTE (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Žiadna zmena alebo rozšírenie trombotickej záťaže na základe výsledkov zobrazovacích vyšetrení (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Pomer rizík ^a	1,01	-
2-stranný 95 % CI pre pomer rizík	(0,59; 1,72)	-

CI = interval spoľahlivosti; DVT = hlboká žilová trombóza; mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat; PE = pľúcna embólia; VTE = venózný tromboembolizmus.

^a Pomer rizík edoxabánu a štandardnej liečby.

Poznámka: Posudzovaný kombinovaný primárny ukazovateľ účinnosti zahŕňa symptomatický rekurentný VTE, úmrtie v dôsledku VTE a žiadnu zmenu alebo rozšírenie trombotickej záťaže na základe výsledkov zobrazovacích vyšetrení.

Poznámka: Hlavné obdobie liečby je definované ako obdobie od randomizácie do návštevy v 3. mesiaci + 3 dni.

Primárnym ukazovateľom bezpečnosti bola kombinácia závažných a klinicky významných nezávažných (CRNM) udalostí krvácania, ktoré nastali počas hlavného obdobia liečby (3 mesiace + 3 dni).

Výsledky hodnotenia bezpečnosti boli srovnateľné v skupine s edoxabánom a v kontrolnej skupine so štandardnou liečbou. Celkovo 3 (2,1 %) účastníci v skupine s edoxabánom a 5 (3,5 %) účastníkov v kontrolnej skupine zaznamenali aspoň 1 potvrdenú závažnú a CRNM udalosť krvácania počas hlavného obdobia liečby a počas obdobia liečby [HR (95 % CI): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Edoxabán je absorbovaný s maximom plazmatickej koncentrácie v priebehu 1-2 hodín po perorálnom podaní tabliet edoxabánu. Absolútna biologická dostupnosť je približne 62 %. Jedlo zvyšuje maximum expozície tabletám edoxabánu v rôznej miere, ale má minimálny vplyv na celkovú expozíciu.

Edoxabán bol podávaný s jedlom alebo bez jedla v štúdiách ENGAGE AF-TIMI 48 a Hokusai-VTE, ako aj v štúdiách účinnosti a bezpečnosti u pediatrických pacientov. Edoxabán je slabo rozpustný pri

pH 6,0 alebo vyššom. Súbežné podávanie inhibítorov protónovej pumpy nemalo žiadny vplyv na expozíciu edoxabánu.

V štúdií s 30 zdravými účastníkmi boli hodnoty AUC a C_{max} edoxabánu v dávke 60 mg podaného perorálne vo forme rozdrvenej tablety rozmiešanej v jablkovom pyré alebo nazogastrickou sondou po rozpustení vo vode bioekvivalentné s intaktnou tabletou. Vzhľadom na prediktabilný a dávkovo proporcionálny farmakokinetický profil edoxabánu sú výsledky biologickej dostupnosti tejto štúdie pravdepodobne aplikovateľné na menšie dávky edoxabánu.

Distribúcia

Dispozícia je bifázická. Priemerný distribučný objem je 107 l so štandardnou odchýlkou (SD) 19,9 l. *In vitro* je väzba na plazmatické proteíny približne 55 %. Pri dávkovaní jedenkrát denne neexistuje klinicky relevantná kumulácia edoxabánu (pomer kumulácie 1,14). Koncentrácie rovnovážneho stavu sa dosiahnu počas 3 dní.

Biotransformácia

Nezmenený edoxabán je prevládajúcou formou v plazme. Edoxabán je metabolizovaný hydrolyzou (prostredníctvom karboxylesterázy 1), konjugáciou alebo oxidáciou prostredníctvom CYP3A4/5 (< 10 %). Edoxabán má tri aktívne metabolity, prevládajúci metabolit (M-4), vytvorený hydrolyzou je aktívny a dosahuje menej ako 10 % expozície materskej zlúčenine u zdravých účastníkov. Expozícia ďalším metabolitom je menej ako 5 %. Edoxabán je substrátom efluxného transportéra P-gp, ale nie je substrátom pre vychytávacie transportéry ako sú polypeptid transportujúci organický anión OATP1B1, transportéry organického aniónu OAT1 alebo OAT3, alebo transportér organického kationu OCT2. Jeho aktívny metabolit je substrátom pre OATP1B1.

Eliminácia

U zdravých účastníkov je celkový klírens odhadovaný na 22 (\pm 3) l/hodinu; 50 % sa vylučuje obličkami (11 l/hodinu). Renálny klírens predstavuje približne 35 % podanej dávky. Metabolizmus a biliárne/črevné vylučovanie predstavujú zvyšný klírens. Počas rozpadu pri perorálnom podaní je 10-14 hodín.

Linearita/nelinearita

U zdravých účastníkov vykazuje edoxabán približne dávke proporcionálnu farmakokinetiku pre dávky 15 mg až 60 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Po zvážení funkcie obličiek a telesnej hmotnosti, nemal vek žiadny ďalší klinicky významný vplyv na farmakokinetiku edoxabánu v populačnej farmakokinetickej analýze pivotnej štúdie fázy 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Porucha funkcie obličiek

Plazmatická AUC u účastníkov s miernou ($CrCl > 50 - 80$ ml/min), stredne ťažkou ($CrCl 30 - 50$ ml/min) a ťažkou ($CrCl < 30$ ml/min, ale nie dialyzovaných) poruchou funkcie obličiek sa zvýšila o 32 %, 74 % a 72 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa mení profil metabolitov a tvorí sa väčšie množstvo aktívnych metabolitov.

Medzi plazmatickou koncentráciou edoxabánu a anti-FXa aktivitou existuje lineárna korelácia bez ohľadu na renálnu funkciu.

Pacienti s ESRD (terminálnym štádiom ochorenia obličiek) podstupujúci peritoneálnu dialýzu mali o 93 % vyššiu celkovú expozíciu v porovnaní so zdravými účastníkmi.

Populačné farmakokinetické (PK) modelovanie naznačuje, že expozícia sa približne zdvojnásobí u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 15 – 29 ml/min) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Tabuľka 14 nižšie ukazuje anti-FXa aktivitu edoxabánu podľa kategórie CrCl pre každú indikáciu.

Tabuľka 14: Anti-FXa aktivita edoxabánu podľa CrCl

Dávka edoxabánu	CrCl (ml/min)	Anti-FXa aktivita edoxabánu po dávke (IU/ml) ¹	Anti-FXa aktivita edoxabánu pred dávkou (IU/ml) ²
Medián [rozmedzie 2,5 – 97,5 %]			
Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie: NVAĎ			
30 mg jedenkrát denne	≥ 30 až ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg jedenkrát denne*	> 50 až ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	> 70 až ≤ 90	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	> 90 až ≤ 110	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	> 110 až ≤ 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]
Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentných DVT a PE (VTE)			
30 mg jedenkrát denne	≥ 30 až ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg jedenkrát denne*	> 50 až ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	> 70 až ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	> 90 až ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	> 110 až ≤ 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]

* Zníženie dávky na 30 mg pre nízku telesnú hmotnosť ≤ 60 kg alebo určité súbežné inhibítory P-gp

¹ Hodnota po dávke je ekvivalentná C_{max} (vzorky po dávke boli odobrané 1-3 hodiny po podaní edoxabánu)

² Hodnota pred dávkou je ekvivalentná C_{min}

Hoci sa pri liečbe edoxabánom nevyžaduje bežné monitorovanie, antikoagulačný efekt edoxabánu je možné odhadnúť pomocou kalibrovaného kvantitatívneho testu pre anti-FXa, ktorý môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kde znalosť expozície edoxabánu môže pomôcť informovať v klinických rozhodnutiach ako napr. predávkovanie a urgentná operácia (pozri tiež časť 4.4).

4-hodinová hemodialýza redukovala celkovú expozíciu edoxabánu o menej ako 9 %.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene vykazovali porovnateľnú farmakokinetiku a farmakodynamiku voči ich príslušnej zdravej kontrolnej skupine. Edoxabán sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Po zvážení telesnej hmotnosti, nemalo pohlavie žiadny ďalší klinicky významný vplyv na farmakokinetiku edoxabánu v populačnej farmakokinetickej analýze štúdie fázy 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnický pôvod

V populačnej farmakokinetickej analýze štúdie ENGAGE AF-TIMI 48 boli maximum a celková expozícia u ázijských a neázijských pacientov porovnateľné.

Pediatričná populácia

Farmakokinetika edoxabánu bola posudzovaná pomocou populačného farmakokinetického (*population pharmacokinetic*, PopPK) modelu u 208 pediatričných účastníkov v 3 klinických štúdiách (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE a jednodávková PK/PD štúdia). Do analýzy PopPK boli zahrnuté farmakokinetické údaje 141 pediatričných účastníkov zaradených do štúdií Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE. Expozícia edoxabánu u pediatričných účastníkov sa pohybovala v rozmedziach pozorovaných pri dospelých pacientoch, ale u 20-30 % dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov bola expozícia znížená, v porovnaní s dospelými, ktorí užívali 60 mg tablety edoxabánu. V štúdiách Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE boli pozorované geometrické priemery minimálnych expozícií edoxabánu v pediatrickej populácii 7,8 ng/ml u účastníkov vo veku 0 až < 6 mesiacov (N = 9), 8,6 ng/ml u účastníkov vo veku 6 mesiacov až < 2 roky (N = 19), 7,4 ng/ml u účastníkov vo veku 2 až < 6 rokov (N = 36), 13,7 ng/ml u účastníkov vo veku 6 až < 12 rokov (N = 38) a 10,8 ng/ml u účastníkov vo veku 12 až < 18 rokov (N = 39).

Telesná hmotnosť

V populačnej farmakokinetickej analýze štúdie ENGAGE AF-TIMI 48 u NVAF, sa u pacientov s mediánom nízkej telesnej hmotnosti (55 kg) zvýšila C_{max} o 40 % a AUC o 13 %, v porovnaní s pacientmi s mediánom vysokej telesnej hmotnosti (84 kg). V klinických štúdiách fázy 3 (obidve indikácie NVAF a VTE) mali pacienti s telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg zníženú dávku edoxabánu na 50 % a mali podobnú účinnosť a menej krvácania v porovnaní s warfarínom.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vzťah(y)

PT, INR, aPTT a anti-FXa lineárne korelujú s koncentraciami edoxabánu u dospelých. Lineárna korelácia bola taktiež pozorovaná medzi aktivitou anti-FXa a plazmatickou koncentráciou edoxabánu u pediatričných pacientov vo veku od narodenia do 18 rokov. Celkovo boli PK-PD vzťahy u pediatričných pacientov vo veku od narodenia do 18 rokov podobné, ako u dospelých pacientov s VTE. Variabilita PD však vyvolala značnú neistotu pri hodnotení tohto vzťahu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu alebo fototoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxikológia

U potkanov a králikov sa pri vyšších dávkach edoxabánu pozorovalo vaginálne krvácanie, ale edoxabán nemal žiadny vplyv na reprodukciu rodičovských potkanov.

U potkanov sa nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu samcov a samíc.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách mali králiky zvýšený výskyt variácií žľzníka pri dávke 200 mg/kg, čo je približne 65-násobok maximálnej odporúčanej dávky pre človeka (*maximum recommended human dose*, MRHD) 60 mg/kg na základe celkového povrchu tela v mg/m². Zvýšené tehotenské straty po implantácii sa objavili u potkanov pri dávke 300 mg/kg/deň (približne 49-násobok MRHD) a u králikov pri dávke 200 mg/kg/deň (približne 65-násobok MRHD).

Edoxabán sa vylučuje do materského mlieka dojčiacich potkanov.

Hodnotenie enviromentálneho rizika (ERA)

Liečivo edoxabán tosilát je perzistentný v životnom prostredí (pokyny na likvidáciu pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol (E421)
predželatinovaný škrob
krosopovidón (E1202)
hydroxypropylcelulóza (E463)
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

hypromelóza (E464)
makrogol (8000)
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
karnaubský vosk

Roteas 15 mg filmom obalené tablety

žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Roteas 30 mg filmom obalené tablety

červený oxid železitý (E172)

Roteas 60 mg filmom obalené tablety

žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Roteas 15 mg filmom obalené tablety

PVC/Hliníkové blistre v škatuliach obsahujúcich 10 filmom obalených tabliet.
PVC/Hliníkové blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávky v škatuliach obsahujúcich 10 x 1 filmom obalenú tabletu.

Roteas 30 mg filmom obalené tablety

PVC/hliníkové blistre v škatuliach obsahujúcich 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmom obalených tabliet.

PVC/hliníkové blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky v škatuliach obsahujúcich 10 x 1, 50 x 1 a 100 x 1 filmom obalenú tabletu.

HDPE fľaše s PP uzáverom so závitom obsahujúce 90 filmom obalených tabliet.

Roteas 60 mg filmom obalené tablety

PVC/hliníkové blistre v škatuliach obsahujúcich 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmom obalených tabliet.

PVC/hliníkové blistre s perforáciou umožňujúce oddelnie jednotlivej dávky v škatuliach obsahujúcich 10 x 1, 50 x 1 a 100 x 1 filmom obalenú tabletu.

HDPE fľaše s PP uzáverom so závitom obsahujúce 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Roteas 15 mg filmom obalené tablety

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg filmom obalené tablety

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

Roteas 60 mg filmom obalené tablety

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. apríl 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. decembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Roteas na trh v každom členskom štáte musí MAH s národným kompetentným orgánom (*national competent authority*, NCA) odsúhlasiť obsah a formát edukačného programu, vrátane komunikačných médií, distribučných spôsobov a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Edukačný program je zameraný na zmiernenie rizika závažného krvácania u pacientov liečených Roteas zaistením povedomia predpisujúceho lekára a poskytnutím poučenia týkajúceho sa vhodného výberu pacientov, správneho dávkovania a riadenia rizika.

Program je tiež zameraný na zaistenie, aby bol zdravotnícky pracovník, ktorý bude predpisovať Roteas, zoznámený s problematikou karty pre pacienta a s informáciou, že táto karta musí byť vydaná každému pacientovi liečenému Roteas a musí byť riadne revidovaná.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zaistí, aby v každom členskom štáte, kde je Roteas na trhu, boli všetkým zdravotníckym pracovníkom, o ktorých sa prepokláda, že budú Roteas používať, vydané nasledujúce edukačné materiály:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC)

- Príručka pre predpisujúcich zdravotníckych pracovníkov
- Karta pre pacienta

Príručka pre predpisujúcich zdravotníckych pracovníkov musí obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Relevantné informácie o riziku krvácania
- Detaily o populácii, u ktorej je možné vyššie riziko krvácania
- Kontraindikácie
- Odporúčania pre úpravu dávky u rizikovej populácie, vrátane pacientov s renálnym alebo hepatálnym poškodením, pacientov s nízkou hmotnosťou a súbežným užívaním inhibítorov P-gp
- Poučenie o prechode z liečby Roteas alebo na liečbu Roteas
- Poučenie týkajúce sa chirurgického zákroku alebo invazívnej procedúry a dočasného prerušenia liečby Roteas
- Zvládnutie situácií predávkovania a krvácania
- Použitie koagulačných testov a ich interpretácia
- Informácie o tom, že všetci pacienti majú obdržať kartu pre pacienta a majú byť poučení o:
 - Prejavoch a príznakoch krvácania a kedy vyhľadať pomoc zdravotníckeho pracovníka
 - Dôležitosť dodržiavania liečebného režimu
 - Nutnosti mať kartu pre pacienta stále pri sebe
 - Nutnosti informovať zdravotníckych pracovníkov, že užívajú Roteas, pokiaľ majú podstúpiť akýkoľvek chirurgický zákrok alebo invazívnu procedúru

Karta pre pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové bezpečnostné opatrenia:

- Prejavy alebo príznaky krvácania a kedy vyhľadať pomoc
- Dôležitosť dodržiavania liečebného režimu
- Nutnosť mať kartu pre pacienta stále pri sebe
- Nutnosť informovať zdravotníckych pracovníkov, že užívajú Roteas, pokiaľ majú podstúpiť akýkoľvek chirurgický zákrok alebo invazívnu procedúru

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE 15 MG

1. NÁZOV LIEKU

Roteas 15 mg filmom obalené tablety
edoxabán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg edoxabánu (ako tosilát).

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
10 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1152/001 10 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1152/002 10 x 1 filmom obalená tableta

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Roteas 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ BALENIE 10 FILMOM OBALENÝCH TABLIET PO 15 MG

1. NÁZOV LIEKU

Roteas 15 mg filmom obalené tablety
edoxabán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI OBSAHUJÚCI 10 x 1 FILMOM OBALENÚ TABLETU PO 15 MG

1. NÁZOV LIEKU

Roteas 15 mg filmom obalené tablety
edoxabán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE 30 MG

1. NÁZOV LIEKU

Roteas 30 mg filmom obalené tablety
edoxabán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg edoxabánu (ako tosilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet
10 x 1 filmom obalená tableta
50 x 1 filmom obalená tableta
100 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Roteas 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ BALENIE 10 FILMOM OBALENÝCH TABLIET PO 30 MG

1. NÁZOV LIEKU

Roteas 30 mg filmom obalené tablety
edoxabán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ BALENIE 14 FILMOM OBALENÝCH TABLIET PO 30 MG

1. NÁZOV LIEKU

Roteas 30 mg filmom obalené tablety
edoxabán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po, Ut, St, Št, Pi, So, Ne

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI OBSAHUJÚCI 10 x 1 FILMOM OBALENÚ TABLETU PO 30 MG

1. NÁZOV LIEKU

Roteas 30 mg filmom obalené tablety
edoxabán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA A ŠTÍTOK NA HDPE FEAŠI PRE TABLETY PO 30 MG

1. NÁZOV LIEKU

Roteas 30 mg filmom obalené tablety
edoxabán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg edoxabánu (ako tosilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1152/029 90 filmom obalených tabliet (HDPE fľaša)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. (aplikovateľné len pre štítok na fľaši)

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Roteas 30 mg (aplikovateľné len pre vonkajšiu škatuľu, neaplikovateľné pre štítok na fľaši)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. (aplikovateľné len pre vonkajšiu škatuľu, neaplikovateľné pre štítok na fľaši)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC (aplikovateľné len pre vonkajšiu škatuľu, neaplikovateľné pre štítok na fľaši)
SN (aplikovateľné len pre vonkajšiu škatuľu, neaplikovateľné pre štítok na fľaši)
NN (aplikovateľné len pre vonkajšiu škatuľu, neaplikovateľné pre štítok na fľaši)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE 60 MG

1. NÁZOV LIEKU

Roteas 60 mg filmom obalené tablety
edoxabán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg edoxabánu (ako tosilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet
10 x 1 filmom obalená tableta
50 x 1 filmom obalená tableta
100 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1152/016	10 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1152/017	14 filmom obalených tabliet
EU/1/16/11523/018	28 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1152/019	30 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1152/020	56 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1152/021	60 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1152/022	84 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1152/023	90 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1152/024	98 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1152/025	100 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1152/026	10 x 1 filmom obalená tableta
EU/1/16/1152/027	50 x 1 filmom obalená tableta
EU/1/16/1152/028	100 x 1 filmom obalená tableta

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Roteas 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ BALENIE 10 FILMOM OBALENÝCH TABLIET PO 60 MG

1. NÁZOV LIEKU

Roteas 60 mg filmom obalené tablety
edoxabán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ BALENIE 14 FILMOM OBALENÝCH TABLIET PO 60 MG

1. NÁZOV LIEKU

Roteas 60 mg filmom obalené tablety
edoxabán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po, Ut, St, Št, Pi, So, Ne

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI OBSAHUJÚCI 10 x 1 FILMOM OBALENÚ TABLETU PO 60 MG

1. NÁZOV LIEKU

Roteas 60 mg filmom obalené tablety
edoxabán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA A ŠTÍTOK NA HDPE FEAŠI PRE TABLETY PO 60 MG

1. NÁZOV LIEKU

Roteas 60 mg filmom obalené tablety
edoxabán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg edoxabánu (ako tosilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1152/030 90 filmom obalených tabliet (HDPE fľaša)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. (aplikovateľné len pre štítok na fľaši)

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Roteas 60 mg (aplikovateľné len pre vonkajšiu škatuľu, neaplikovateľné pre štítok na fľaši)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. (aplikovateľné len pre vonkajšiu škatuľu, neaplikovateľné pre štítok na fľaši)

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC (aplikovateľné len pre vonkajšiu škatuľu, neaplikovateľné pre štítok na fľaši)
SN (aplikovateľné len pre vonkajšiu škatuľu, neaplikovateľné pre štítok na fľaši)
NN (aplikovateľné len pre vonkajšiu škatuľu, neaplikovateľné pre štítok na fľaši)

KARTA PRE PACIENTA

KARTA PRE PACIENTA

Roteas

filmom obalené tablety
edoxabán

Noste túto kartu stále so sebou.

Predložte ju svojmu lekárovi, lekárnikovi, chirurgovi alebo zubárovi pred akoukoľvek liečbou alebo zákrokom.

INFORMÁCIE O PACIENTOVI

Meno pacienta:

Dátum narodenia:

V prípade núdze kontaktujte:

Meno:

Telefónne číslo:

INFORMÁCIE O LIEČBE

(Vyplní lekár)

Roteas bola predpísaná ako jedna denná dávka: mg

Začínajúca od: / (mm/rr)

Krvná skupina:

Iné lieky/ochorenia:

INFORMÁCIE O PREDPISUJÚCOM LEKÁROVI

Pre viac informácií alebo v prípade núdze kontaktujte:

Meno lekára:

Telefónne číslo, pečiatka ordinácie:

Podpis lekára:

INFORMÁCIA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

- Roteas je perorálny antikoagulačný inhibítor faktora Xa.
- Ak je potrebné zvoliť invazívny postup, Roteas má byť vysadená minimálne 24 hodín vopred, vhodná je tiež primeraná obozretnosť.
- Roteas môže zvýšiť riziko krvácania. V prípade klinicky významného krvácania okamžite ukončíte liečbu.

- Koagulačné testy ako medzinárodný normalizovaný pomer (*international normalised ration*, INR), protrombínový čas (PT) alebo aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), nie sú vhodným meradlom účinku Roteas. Avšak kalibrovaný test pre anti-faktor Xa môže pomôcť informovať v klinických rozhodnutiach.

Viac informácií nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC).

Berlin-Chemie [LOGO]

O VAŠEJ LIEČBE

Bol vám predpísaný liek Roteas, antikoagulačný liek, ktorý „riedi“ krv a pomáha v predchádzaní vzniku krvných zrazenín. Je dôležité, aby ste užívali svoj liek presne podľa pokynov svojho lekára.

- Ak zabudnete užiť dávku, vezmite si ju ihneď a potom pokračujte nasledujúci deň ako obvykle - neberte dvojnásobok predpísanej dávky v rovnaký deň.
- Nezačínajte užívať žiadne iné lieky (vrátane tých bez predpisu) bez konzultácie s vaším lekárom.
- Neprestávajte užívať Roteas bez konzultácie s lekárom, pretože to môže zvýšiť riziko vzniku krvnej zrazeniny.
- Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa, ktorú nájdete v každom balení Roteas.

KEDY VYHLADAŤ LEKÁRSKU POMOC

RIZIKO KRVÁCANIA

Užívanie antikoagulačného lieku ako je Roteas môže u vás zvýšiť riziko krvácania. Preto je dôležité, byť si vedomý možných príznakov a prejavov krvácania a poradiť sa s lekárom **okamžite**, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho:

- modriny alebo krvácanie pod kožou,
- krv v moči,
- vykašliavanie krvi,
- zvracanie krvi alebo materiálu, ktorý vyzerá ako mletá káva,
- krvácania z nosa alebo z rezných raniek, ktorým trvá dlhú dobu kým sa zastavia,
- stolica dechtovej farby,
- závraty alebo náhla bolesť hlavy,
- nevysvetliteľná únava,
- abnormálne krvácanie z pošvy, vrátane ťažšej alebo predĺženej menštruácie.

Poradte sa so svojím lekárom, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek nezvyčajné príznaky.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Roteas 15 mg filmom obalené tablety

Roteas 30 mg filmom obalené tablety

Roteas 60 mg filmom obalené tablety

edoxabán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Roteas a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Roteas
3. Ako užívať Roteas
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Roteas
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Roteas a na čo sa používa

Roteas obsahuje liečivo edoxabán a patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antikoagulanciá. Tento liek pomáha zabrániť tvorbe krvných zrazenín. Funguje tak, že blokuje aktivitu faktora Xa, ktorý je dôležitou súčasťou zrážania krvi.

Roteas sa používa u dospelých na:

- **prevenciu krvných zrazenín v mozgu** (cievna mozgová príhoda) **a v iných krvných cievach v tele**, ak máte formu nepravidelného rytmu srdca nazývanú nevalvulárna fibrilácia predsiení a aspoň jeden ďalší rizikový faktor ako zlyhávanie srdca, prekonaná cievna mozgová príhoda alebo vysoký krvný tlak;
- **liečbu krvných zrazenín v žilách nôh** (hlboká žilová trombóza) **a v krvných cievach pľúc** (pľúcna embólia) a na **prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín** v krvných cievach v nohách a/alebo pľúcach.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Roteas

Neužívajte Roteas

- ak ste alergický na edoxabán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak aktívne krvácate;
- ak máte ochorenie alebo stav, ktoré zvyšujú riziko závažného krvácania (napr. žalúdočný vred, poranenie alebo krvácanie do mozgu, alebo nedávna operácia mozgu alebo očí);
- ak užívate iné lieky na prevenciu zrážania krvi (napr. warfarín, dabigatran, rivaroxaban, apixaban alebo heparín), okrem prípadov, keď meníte antikoagulačnú liečbu alebo keď dostávate heparín cez žilový alebo tepnový katéter na udržanie jeho priechodnosti;
- ak máte ochorenie pečene, ktoré vedie ku zvýšenému riziku krvácania;
- ak máte nekontrolovaný vysoký krvný tlak;
- ak ste tehotná alebo dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Roteas, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika,

- ak máte zvýšené riziko krvácania, čo môže byť v prípade, ak máte ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov:
 - posledné štádium ochorenia obličiek alebo ste na dialýze;
 - závažné ochorenie pečene;
 - poruchy krvácania;
 - problém s krvnými cievami v zadnej časti oka (retinopatia);
 - nedávne krvácanie do mozgu (intrakraniálne alebo intracerebrálne krvácanie);
 - problém s krvnými cievami v mozgu alebo chrbtici;
- ak máte mechanickú srdcovú chlopňu.

Roteas 15 mg sa má používať len pri prechode z Roteas 30 mg na antagonistu vitamínu K (napr. warfarín) (pozri časť 3. Ako užívať Roteas).

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Roteas

- ak viete, že máte ochorenie nazývané antifosfolipidový syndróm (porucha imunitného systému, ktorá spôsobuje zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín), obráťte sa na svojho lekára, ktorý rozhodne či je potrebné zmeniť liečbu.

Ak musíte podstúpiť operáciu,

- je veľmi dôležité, aby ste Roteas užívali pred operáciou a po operácii presne v čase, ktorý vám nariadil lekár. Ak je to možné, Roteas má byť vysadená aspoň 24 hodín pred operáciou. Váš lekár určí, kedy znovu začať s Roteas.
V mimoriadnych situáciách vám váš lekár pomôže určiť vhodné opatrenia ohľadne Roteasu.

Deti a dospelí

Roteas sa neodporúča podávať deťom a dospelým mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Roteas

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate niektorý z nasledujúcich:

- niektoré lieky proti plesňovým infekciám (napr. ketokonazol),
- lieky na liečbu porúch srdcového rytmu (napr. dronedarón, chinidín, verapamil),
- iné lieky na znižovanie krvnej zrážanlivosti (napr. heparín, klopidogrel alebo antagonisty vitamínu K, ako je warfarín, acenokumarol, fenprokumón alebo dabigatran, rivaroxaban, apixaban),
- antibiotiká (napr. erytromycín, klaritromycín),
- lieky na prevenciu odmietnutia orgánu po transplantácii (napr. cyklosporín),
- protizápalové a bolesť tlmiace lieky (napr. naproxén alebo kyselina acetylsalicylová),
- lieky na liečbu depresie nazývané selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu.

Ak užívate niektorý z vyššie uvedených liekov, oznámte to svojmu lekárovi predtým, než začnete užívať Roteas, pretože tieto lieky môžu zvýšiť účinok Roteas a možnosť nežiaduceho krvácania. Lekár rozhodne, či sa máte liečiť Roteas a či máte byť sledovaný.

Ak užívate niektorý z nasledujúcich:

- niektoré lieky na liečbu epilepsie (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital)
- ľubovník bodkovaný, rastlinný prípravok používaný na liečbu úzkostí a miernych depresii
- rifampicín, antibiotikum

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi skôr ako začnete užívať Roteas, pretože účinok Roteas môže byť znížený. Váš lekár rozhodne, či sa máte liečiť Roteas a či máte byť pod dohľadom.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Roteas ak ste tehotná alebo dojčíte. Ak existuje možnosť, že by ste mohli otehotnieť, počas užívania Roteas používajte spoľahlivú antikoncepciu. Ak otehotníte počas užívania Roteas, ihneď to oznámte svojmu lekárovi, ten potom rozhodne o vašej liečbe.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Roteas nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Roteas

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko tabliet užívať

Odporúčaná dávka je jedna **60 mg** tableta jedenkrát denne.

- **Ak máte poruchu funkcie obličiek**, váš lekár vám môže dávku znížiť na jednu **30 mg** tabletu jedenkrát denne.
- **Ak je vaša telesná hmotnosť 60 kg alebo nižšia**, odporúčaná dávka je jedna **30 mg** tableta jedenkrát denne.
- **Ak vám lekár predpísal lieky známe ako inhibítory P-gp:** cyklosporín, dronedarón, erytromycín alebo ketokonazol, odporúčaná dávka je jedna **30 mg** tableta jedenkrát denne.

Ako užívať tabletu

Prehltnite tabletu, ideálne s vodou.

Roteas možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pokiaľ máte problémy s prehĺtnutím celej tablety, poraďte sa so svojim lekárom o iných spôsoboch užívania Roteasu. Tableta sa môže rozdrviť a zmiešať s vodou alebo jablkovým pyré tesne pred užitím. Ak je to nevyhnutné, lekár vám môže podať rozdrvenú tabletu Roteasu pomocou hadičky zavedenej cez nos (nazogastrickej sondy) alebo hadičky zavedenej do žalúdka (gastickej výživovej sondy).

Váš lekár môže zmeniť vašu antikoagulačnú liečbu nasledovne:

Zmena z antagonistov vitamínu K (napr. warfarínu) na Roteas

Prestaňte užívať antagonistov vitamínu K (napr. warfarín). Váš lekár vám musí urobiť vyšetrenia krvi a dá vám pokyny, kedy začať užívať Roteas.

Zmena z perorálnych antikoagulancií iných ako antagonistov vitamínu K (vitamin K antagonist, VKA) (dabigatran, rivaroxaban alebo apixaban) na Roteas

Prestaňte užívať predchádzajúce lieky (napr. dabigatran, rivaroxaban alebo apixaban) a začnite užívať Roteas v čase ďalšej plánovanej dávky.

Zmena z parenterálnych antikoagulancií (napr. heparínu) na Roteas

Prestaňte užívať antikoagulanciá (napr. heparín) a začnite užívať Roteas v čase ďalšej plánovanej antikoagulačnej dávky.

Zmena z Roteas na antagonistov vitamínu K (napr. warfarín)

Ak momentálne užívate **60 mg Roteas**:

Váš lekár vám povie, aby ste znížili vašu dávku Roteas na 30 mg tabletu jedenkrát denne a užili ju spolu s antagonistom vitamínu K (napr. warfarín). Váš lekár vám musí urobiť vyšetrenia krvi a dá vám pokyny, kedy máte prestať užívať Roteas.

Ak momentálne užívate **30 mg (zníženú dávku) Roteas**:

Váš lekár vám povie, aby ste znížili Roteas na 15 mg tabletu jedenkrát denne a užili ju spolu s antagonistom vitamínu K (napr. warfarín). Váš lekár vám musí urobiť vyšetrenia krvi a dá vám pokyny, kedy máte prestať užívať Roteas.

Zmena z Roteas na perorálne antikoagulanciá iné ako VKA (dabigatran, rivaroxaban alebo apixaban)

Prestaňte užívať Roteas a začnite užívať perorálne antikoagulanciá iné ako VKA (napr. dabigatran, rivaroxaban alebo apixaban) v čase ďalšej plánovanej dávky Roteas.

Zmena z Roteas na parenterálne antikoagulanciá (napr. heparín)

Prestaňte užívať Roteas a začnite užívať parenterálne antikoagulanciá (napr. heparín) v čase ďalšej plánovanej dávky Roteas.

Pacienti, ktorí podstupujú kardioverziu:

Ak je potrebné, aby bol váš nezvyčajný srdcový rytmus upravený na normálny pomocou procedúry, ktorá sa nazýva kardioverzia, užívajte Roteas v takom čase, ako vám povedal váš lekár. Je to preto, aby sa zabránilo tvorbe krvných zrazenín v mozgu a iných krvných cievach v tele.

Ak užijete viac Roteas, ako máte

Ak ste užili priveľa tabliet Roteas, okamžite vyhľadajte svojho lekára.

Ak užijete viac Roteas ako sa odporúča, môže sa u vás zvýšiť riziko krvácania.

Ak zabudnete užiť Roteas

Tabletu užite okamžite a potom pokračujte nasledujúci deň v užívaní jednej tablety jedenkrát denne ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku v rovnaký deň, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Roteas

Neprestaňte užívať Roteas bez toho, aby ste sa predtým poradili so svojim lekárom, pretože Roteas lieči a chráni pred vznikom závažných stavov.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Tak ako iné podobné lieky (lieky na zníženie zrážanlivosti krvi), aj Roteas môže spôsobiť krvácanie, ktoré môže byť potenciálne život ohrozujúce. V niektorých prípadoch nemusí byť krvácanie viditeľné.

Ak sa u vás vyskytne akékoľvek krvácanie, ktoré sa spontánne nezastaví, alebo ak spozorujete prejavy nadmerného krvácania (výnimočná slabosť, únava, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch), porozprávajte sa ihneď s vaším lekárom.

Váš lekár môže rozhodnúť o vašom dôkladnejšom sledovaní alebo o zmene vašej liečby.

Celkový zoznam možných vedľajších účinkov:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 pacientov)

- bolesť brucha,
- abnormálne výsledky vyšetrenia funkcie pečene,
- krvácanie z kože alebo pod kožu,
- anémia (nízke hladiny červených krviniek),
- krvácanie z nosa,
- vaginálne krvácanie,
- vyrážka,
- krvácanie do čreva,
- krvácanie z úst a/alebo hrdla,
- krv v moči,
- krvácanie po poranení (punkcii),
- krvácanie do žalúdka,
- závraty,
- nevoľnosť,
- bolesť hlavy,
- svrbenie.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 pacientov)

- krvácanie očí,
- krvácanie z chirurgickej rany po operácii,
- krv v slinách pri kašli,
- krvácanie do mozgu,
- ďalšie typy krvácania,
- znížený počet krvných doštičiek v krvi (čo môže ovplyvniť zrážanlivosť krvi),
- alergická reakcia,
- žihľavka.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 pacientov)

- krvácanie do svalov,
- krvácanie do kĺbov,
- krvácanie do brucha,
- krvácanie do srdca,
- krvácanie vnútri lebky,
- krvácanie po chirurgickom zákroku,
- alergický šok,
- opuch akejkoľvek časti tela ako prejav alergickej reakcie.

Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- krvácanie do obličky, niekedy s prítomnosťou krvi v moči, čo vedie k neschopnosti obličiek správne pracovať (nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Roteas

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na každom blistrovom obale alebo fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Roteas obsahuje

- Liečivo je edoxabán (ako tosilát).

Roteas 15 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 15 mg edoxabánu (ako tosilát).

Roteas 30 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 30 mg edoxabánu (ako tosilát).

Roteas 60 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 60 mg edoxabánu (ako tosilát).

- Ďalšie zložky sú:

Roteas 15 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety: manitol (E421), predželatinovaný škrob, krospovidón (E1202), hydroxypropylcelulóza (E463), stearát horečnatý (E470b).

Filmový obal: hypromelóza (E464), makrogol (8000), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), karnaubský vosk, červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172).

Roteas 30 mg filmom obalené tablety:

Jadro tablety: manitol (E421), predželatinovaný škrob, krospovidón (E1202), hydroxypropylcelulóza (E463), stearát horečnatý (E470b).

Filmový obal: hypromelóza (E464), makrogol (8000), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), karnaubský vosk, červený oxid železitý (E172).

Roteas 60 mg filmom obalené tablety:

Jadro tablety: manitol (E421), predželatinovaný škrob, krospovidón (E1202), hydroxypropylcelulóza (E463), stearát horečnatý (E470b).

Filmový obal: hypromelóza (E464), makrogol (8000), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), karnaubský vosk, žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Roteas a obsah balenia

Roteas 15 mg filmom obalené tablety sú oranžové, okrúhle (priemer 6,7 mm) a na jednej strane s vyrytým "DSC L15".

Dodávajú sa v blistroch v škatuľkách po 10 filmom obalených tabliet alebo v škatuľkách a v blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky po 10x1 filmom obalenej tablete.

Roteas 30 mg filmom obalené tablety sú ružové, okrúhle (priemer 8,5 mm) a na jednej strane s vyrytým "DSC L30".

Dodávajú sa v blistroch v škatuľkách po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet alebo v škatuľkách a v blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky po 10 x 1, 50 x 1, alebo 100 x 1 filmom obalená tableta alebo vo fľašiach po 90 filmom obalených tabliet.

Roteas 60 mg filmom obalené tablety sú žlté, okrúhle (priemer 10,5 mm) a na jednej strane s vyrytým "DSC L60".

Dodávajú sa v blistroch v škatuľkách po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet alebo v škatuľkách a v blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky po 10 x 1, 50 x 1, alebo 100 x 1 filmom obalená tableta alebo vo fľašiach po 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemecko

Výrobca

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.