

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Roteas 15 mg tabletki powlekane
Roteas 30 mg tabletki powlekane
Roteas 60 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Roteas 15 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana 15 mg zawiera 15 mg edoksabanu (w postaci tosylanu).

Roteas 30 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana 30 mg zawiera 30 mg edoksabanu (w postaci tosylanu).

Roteas 60 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana 60 mg zawiera 60 mg edoksabanu (w postaci tosylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Roteas 15 mg tabletki powlekane

Pomarańczowe, zaokrąglone tabletki powlekane (6,7 mm średnicy), z wytłoczonym „DSC L15”.

Roteas 30 mg tabletki powlekane

Różowe, zaokrąglone tabletki powlekane (8,5 mm średnicy), z wytłoczonym „DSC L30”.

Roteas 60 mg tabletki powlekane

Żółte, zaokrąglone tabletki powlekane (10,5 mm średnicy), z wytłoczonym „DSC L60”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Roteas jest wskazany do stosowania w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności.

Produkt leczniczy Roteas jest wskazany do stosowania w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych (niestabilni hemodynamicznie pacjenci z zatorowością płucną, patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej

Zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę.

Leczenie edoksabanem pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków należy kontynuować długoterminowo.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej i zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej (żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, ŻChZZ)

Zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę po wstępnym leczeniu lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez co najmniej 5 dni (patrz punkt 5.1). Podczas wstępnego leczenia lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo nie należy jednocześnie stosować edoksabanu.

Należy indywidualnie dostosować okres leczenia zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej (ŻChZZ) oraz zapobiegania nawrotowej ŻChZZ po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4). Krótkie cykle leczenia (przynajmniej 3 miesiące) należy stosować w przypadku tymczasowych czynników ryzyka (np. przebyty niedawno zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższe cykle leczenia należy stosować w przypadku trwałych czynników ryzyka lub idiopatycznej zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

W przypadku niezastawkowego migotania przedsionków oraz ŻChZZ, zalecana dawka to 30 mg edoksabanu raz na dobę u pacjentów z jednym lub więcej spośród następujących czynników klinicznych:

- umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 15 - 50 ml/min)
- mała masa ciała ≤ 60 kg
- jednoczesne stosowanie następujących inhibitorów glikoproteiny P (P-gp): cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna lub ketokonazol.

Tabela 1: Podsumowanie dawkowania w niezastawkowym migotaniu przedsionków oraz ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna)

Wskazówki dotyczące dawkowania		
Zalecana dawka		60 mg edoksabanu raz na dobę
Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z jednym lub więcej spośród następujących czynników klinicznych:		
Zaburzenia czynności nerek	Umiarkowane lub ciężkie (klirens kreatyniny 15 - 50 ml/min)	30 mg edoksabanu raz na dobę
Mała masa ciała	≤ 60 kg	
Inhibitory P-gp	Cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna, ketokonazol	

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominął dawkę edoksabanu, powinien ją jak najszybciej przyjąć, a następnego dnia kontynuować przyjmowanie raz na dobę, zgodnie z zaleceniami. Pacjent nie powinien przyjmować podwójnej przepisanej dawki tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zmiana leczenia na edoksaban oraz z edoksabanu na inny produkt leczniczy

Nieprzerwane leczenie przeciwzakrzepowe jest ważne dla pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz ŻChZZ. Mogą zaistnieć sytuacje wymagające zmiany w leczeniu przeciwzakrzepowym (Tabela 2).

Tabela 2: Zmiana leczenia przeciwzakrzepowego w niezastawkowym migotaniu przedsionków oraz ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna)

Zmiana na edoksaban		
Z	Na	Zalecenia
Antagonista witaminy K	Edoksaban	Przerwać stosowanie antagonisty witaminy K i rozpocząć stosowanie edoksabanu, gdy wskaźnik INR $\leq 2,5$.
Doustne leki przeciwzakrzepowe inne niż antagoniści witaminy K • dabigatran • rywaroksaban • apiksaban	Edoksaban	Przerwać stosowanie dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu i rozpocząć stosowanie edoksabanu w czasie przyjęcia kolejnej dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).
Leki przeciwzakrzepowe podawane pozajelitowo	Edoksaban	Tych produktów leczniczych nie należy stosować jednocześnie. Leki przeciwzakrzepowe podawane podskórnie (np. heparyna drobnocząsteczkowa, fondaparynuks): Przerwać stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego podskórnie i rozpocząć stosowanie edoksabanu w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki leku przeciwzakrzepowego podawanego podskórnie.
		Niefrakcjonowana heparyna podawana dożylnie: Przerwać infuzję i rozpocząć stosowanie edoksabanu 4 godziny później.

Zmiana z edoksabanu		
Z	Na	Zalecenia
Edoksaban	Antagonista witaminy K	Istnieje potencjalne ryzyko niewłaściwego działania przeciwzakrzepowego podczas zmiany leczenia z edoksabanu na antagonistę witaminy K. Należy zapewnić nieprzerwane i odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe podczas zmiany leczenia na inny lek przeciwzakrzepowy. <i>Lek doustny:</i> pacjentom przyjmującym dawkę 60 mg, podać edoksaban w dawce 30 mg raz na dobę jednocześnie z odpowiednią dawką antagonisty witaminy K. Pacjentom przyjmującym dawkę 30 mg (w przypadku występowania jednego lub więcej spośród następujących czynników klinicznych: umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 15 - 50 ml/min), mała masa ciała lub stosowanie określonych inhibitorów P-gp), podać edoksaban w dawce 15 mg raz na dobę razem z odpowiednią dawką antagonisty witaminy K. Pacjenci nie powinni przyjmować dawki nasycającej antagonisty witaminy K, aby szybko osiągnąć wartość wskaźnika INR pomiędzy 2 a 3. Zaleca się podanie dawki podtrzymującej antagonisty witaminy K, jeśli pacjent przyjmował wcześniej lek z tej grupy lub zastosowanie odpowiedniego schematu leczenia antagonistą witaminy K z uwzględnieniem wartości wskaźnika INR i lokalnej praktyki. W momencie uzyskania wartości wskaźnika INR $\geq 2,0$, należy przerwać stosowanie edoksabanu. U większości pacjentów (85%) uzyskanie wartości INR $\geq 2,0$ jest możliwe w ciągu 14 dni jednoczesnego podawania edoksabanu oraz antagonisty witaminy K. Zaleca się przerwanie stosowania edoksabanu po 14 dniach i kontynuowanie leczenia antagonistą witaminy K w dawce pozwalającej na utrzymanie wartości wskaźnika INR pomiędzy 2 a 3. Zaleca się co najmniej 3-krotne określenie wartości wskaźnika INR podczas pierwszych 14 dni leczenia skojarzonego, krótko przed podaniem dobowej dawki edoksabanu, w celu zminimalizowania wpływu edoksabanu na pomiar wartości wskaźnika INR. Jednoczesne stosowanie edoksabanu oraz antagonisty witaminy K może prowadzić do wzrostu

Zmiana z edoksabanu		
Z	Na	Zalecenia
		wartości wskaźnika INR mierzonego po podaniu edoksabanu nawet o 46%. <i>Lek podawany pozajelitowo:</i> Przerwać stosowanie edoksabanu i podać lek przeciwzakrzepowy pozajelitowo oraz antagonistę witaminy K w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki edoksabanu. W momencie uzyskania stabilnej wartości $INR \geq 2,0$, należy przerwać stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo i kontynuować stosowanie antagonisty witaminy K.
Edoksaban	Doustne leki przeciwzakrzepowe inne niż antagoniści witaminy K	Przerwać stosowanie edoksabanu i rozpocząć stosowanie leku przeciwzakrzepowego innego niż antagonistę witaminy K w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki edoksabanu.
Edoksaban	Leki przeciwzakrzepowe podawane pozajelitowo	Produktów leczniczych nie należy stosować jednocześnie. Przerwać stosowanie edoksabanu i rozpocząć stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki edoksabanu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Zmniejszenie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Czynność nerek należy ocenić u wszystkich pacjentów poprzez obliczenie klirensu kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia edoksabanem w celu: wykluczenia pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min), zastosowania prawidłowej dawki edoksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-50 ml/min (30 mg raz na dobę), u pacjentów z klirensem kreatyniny > 50 ml/min (60 mg raz na dobę) oraz decydując o zastosowaniu edoksabanu u pacjentów z podwyższonym klirensem kreatyniny (patrz punkt 4.4).

Czynność nerek należy również ocenić, jeśli podczas leczenia podejrzewa się zmianę w czynności nerek (np. hipowolemię, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania określonych produktów leczniczych).

Metodą stosowaną do oszacowania czynności nerek (klirens kreatyniny w ml/min) podczas rozwoju klinicznego edoksabanu była metoda Cockcrofta-Gaulta. Wzór ma następującą postać:

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała [kg]} (\times 0,85 \text{ dla kobiet})}{\text{stężenie kreatyniny w osoczu } [\mu\text{mol/L}]}$$

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała [kg]} (\times 0,85 \text{ dla kobiet})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu [mg/dl]}}$$

Ta metoda jest zalecana do oceny klirensu kreatyniny pacjentów przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia edoksabanem.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $> 50 - 80$ ml/min), zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę.

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $15 - 50$ ml/min), zalecana dawka to 30 mg edoksabanu raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Nie zaleca się stosowania edoksabanu u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) lub pacjentów dializowanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Edoksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby, przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3)

Nie zaleca się stosowania edoksabanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania edoksabanu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej (AlAT)/ aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $> 2 \times$ GGN (górną granicą normy)) lub bilirubiną całkowitą $\geq 1,5 \times$ GGN byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania edoksabanu w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 oraz 5.2). Przed rozpoczęciem stosowania edoksabanu należy przeprowadzić badania oceniające czynność wątroby.

Masa ciała

Dla pacjentów o masie ciała ≤ 60 kg, zalecana dawka to 30 mg edoksabanu raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Płeć

Zmniejszenie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie produktu Roteas z inhibitorami glikoproteiny P (P-gp)

U pacjentów stosujących jednocześnie produkt Roteas oraz następujące inhibitory P-gp: cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna lub ketokonazol, zalecana dawka to 30 mg produktu Roteas raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Zmniejszenie dawki nie jest wymagane w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu, chinidyny lub werapamilu (patrz punkt 4.5).

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania produktu Roteas z innymi inhibitorami P-gp, w tym inhibitorami proteazy HIV.

Pacjenci poddawani kardiowersji

Leczenie produktem leczniczym Roteas można rozpocząć lub kontynuować u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. W przypadku wykonania przezprętykowej echokardiografii poprzedzającej kardiowersję u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni lekami przeciwzakrzepowymi, leczenie produktem Roteas powinno rozpocząć się co najmniej **2 godziny** przed kardiowersją w celu zapewnienia odpowiedniej antykoagulacji (patrz punkty 5.1 i 5.2). Kardiowersję należy wykonać nie później niż 12 godzin po podaniu produktu Roteas w dniu zabiegu.

W przypadku wszystkich pacjentów poddawanych kardiowersji: przed kardiowersją należy uzyskać potwierdzenie, że pacjent przyjął produkt leczniczy Roteas zgodnie z zaleceniami lekarza. Decyzje dotyczące rozpoczęcia i okresu leczenia powinny być zgodne z ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania edoksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18 lat z potwierdzonym zdarzeniem ŻChZZ (zatorowości płucnej i (lub) zakrzepicy żył głębokich), ponieważ nie określono jego skuteczności. Dostępne dane dotyczące pacjentów z ŻChZZ opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Edoksaban można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2).

Pacjentom niezdolnym do połykania całych tabletek tabletki produktu leczniczego Roteas można rozkruszyć, wymieszać z wodą lub przecierem z jabłek i natychmiast podać doustnie (patrz punkt 5.2).

Tabletki produktu leczniczego Roteas można także rozkruszyć, zawiesić w niewielkiej ilości wody i natychmiast podać za pomocą sondy nosowo-żołądkowej lub sondy żołądkowej, którą należy następnie przepłukać wodą (patrz punkt 5.2). Rozkruszone tabletki produktu leczniczego Roteas są stabilne w wodzie i przecierze z jabłek do 4 godzin.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotne klinicznie czynne krwawienie.

Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia.

Nieprawidłowości i stany stanowiące znaczące ryzyko wystąpienia dużych krwawień. Obejmują one czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyty ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub okulistyczny, ostatnio przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, żylna-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzkręgowych lub śródmózgowych.

Niekontrolowane, ciężkie nadciśnienie tętnicze.

Jednoczesne leczenie innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyną niefrakcjonowaną, heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, dabigatranu eteksyłan, rywaroksaban, apiksaban, itp.) z wyjątkiem szczególnego przypadku zmiany z leczenia przeciwzakrzepowego środkami doustnymi (patrz punkt 4.2) lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic (patrz punkt 4.5).

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Edoksaban w dawce 15 mg nie jest wskazany do stosowania w monoterapii, ponieważ może to powodować obniżenie skuteczności. Ta dawka jest wskazana do stosowania wyłącznie w przypadku zmiany leczenia z edoksabanu w dawce 30 mg (pacjenci z jednym lub więcej czynnikami klinicznym wpływającym na zwiększenie ekspozycji, patrz tabela 1) na antagonistę witaminy K z odpowiednią dawką antagonisty witaminy K (patrz tabela 2, punkt 4.2).

Ryzyko krwotoku

Edoksaban zwiększa ryzyko krwawienia i może powodować ciężkie, potencjalnie śmiertelne krwawienie. Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia zaleca się ostrożne stosowanie edoksabanu. Należy przerwać stosowanie edoksabanu, jeśli wystąpi ciężki krwotok (patrz punkty 4.8 i 4.9).

W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia edoksabanem w porównaniu z leczeniem antagonistami witaminy K częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego) i niedokrwistość. Dlatego, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne.

U pacjentów z wymienionych poniżej podgrup istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie obserwować tych pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8). W każdym przypadku wystąpienia niewyjaśnionego spadku stężenia hemoglobiny lub ciśnienia krwi należy szukać miejsca krwawienia.

Nie jest możliwe wiarygodne monitorowanie działania przeciwzakrzepowego edoksabanu za pomocą standardowych testów laboratoryjnych.

Nie jest dostępny działający specyficznie środek odwracający działanie przeciwzakrzepowe edoksabanu (patrz punkt 4.9).

Hemodializa nie wpływa w istotny sposób na klirens edoksabanu (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania edoksabanu oraz kwasu acetylosalicylowego u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na potencjalnie wyższe ryzyko krwawień (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Wartość pola pod krzywą (AUC) stężenia w osoczu u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny > 50 - 80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 - 50 ml/min) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny < 30 ml/min, pacjent nie poddawany dializie) zaburzeniami czynności nerek była większa o odpowiednio 32%, 74% oraz 72%, w porównaniu do pacjentów z normalną czynnością nerek (patrz punkt 4.2, informacje o zmniejszeniu dawki).

Nie zaleca się stosowania produktu Roteas u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek lub pacjentów dializowanych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Czynność nerek u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków

W porównaniu do pacjentów dobrze kontrolowanych za pomocą warfaryny, w grupie pacjentów otrzymujących edoksaban obserwowano tendencję do zmniejszania się skuteczności wraz ze wzrostem klirensu kreatyniny (dane z badania ENGAGE AF-TIMI 48 oraz dodatkowe dane z badań E314 i ETNA-AF, patrz punkt 5.1).

Edoksaban może być stosowany u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim klirensem kreatyniny wyłącznie po starannej ocenie indywidualnego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwawienia.

Ocena czynności nerek: należy monitorować klirens kreatyniny u wszystkich pacjentów na początku leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania edoksabanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania edoksabanu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych (AlAT/AspAT > 2 x GGN lub bilirubiną całkowitą $\geq 1,5$ x GGN) byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania edoksabanu w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 oraz 5.2). Przed rozpoczęciem stosowania edoksabanu należy przeprowadzić badania oceniające czynność wątroby.

Zaleca się okresowe kontrolowanie czynności wątroby u pacjentów stosujących edoksaban przez okres dłuższy niż 1 rok.

Przerwanie stosowania przed zabiegiem chirurgicznym i innymi zabiegami

Jeśli leczenie przeciwzakrzepowe musi być przerwane w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia związanego z zabiegiem chirurgicznym lub innymi zabiegami, należy jak najszybciej przerwać stosowanie edoksabanu. Wskazane jest, aby był to okres przynajmniej 24 godzin przed zabiegiem.

Podczas podejmowania decyzji o opóźnieniu zabiegu do momentu upływu 24 godzin od przyjęcia ostatniej dawki edoksabanu należy ocenić zwiększone ryzyko krwawienia wobec konieczności pilnego przeprowadzenia zabiegu. Należy wznowić stosowanie edoksabanu po zakończeniu zabiegu chirurgicznego lub innego zabiegu po uzyskaniu odpowiedniej hemostazy, mając na uwadze, że rozpoczęcie działania przeciwzakrzepowego edoksabanu następuje po 1 - 2 godzinach. Jeśli doustne produkty lecznicze nie mogą być podane w trakcie lub po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, należy rozważyć pozajelitowe podanie leku przeciwzakrzepowego, a następnie zmianę leczenia na edoksaban podawany doustnie raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę może zwiększyć ryzyko krwawienia. Dotyczy to kwasu acetylosalicylowego, inhibitorów receptora płytkowego P2Y₁₂, innych leków przeciwzakrzepowych, leczenia fibrynolitycznego, selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI) oraz stosowanych długotrwale niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (patrz punkt 4.5).

Sztuczne zastawki serca oraz umiarkowane do ciężkiego zwężenie zastawki mitralnej

Edoksaban nie był badany u pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca, u pacjentów w okresie 3 miesięcy od wszczepienia biologicznej zastawki serca, z migotaniem przedsionków lub bez migotania oraz u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zwężeniem zastawki mitralnej. Dlatego nie zaleca się stosowania edoksabanu u tych pacjentów.

Niestabilni hemodynamicznie pacjenci z zatorowością płucną oraz pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej

Edoksaban nie jest zalecany jako leczenie alternatywne dla heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są niestabilni hemodynamicznie lub u których ma zostać przeprowadzone leczenie trombolityczne lub embolektomia płucna, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności edoksabanu w tych przypadkach klinicznych.

Pacjenci z czynnym nowotworem

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności edoksabanu w leczeniu i (lub) zapobieganiu ŻChZZ u pacjentów z czynnym nowotworem.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak edoksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Laboratoryjne wskaźniki krzepnięcia

Pomimo że leczenie edoksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania, działanie przeciwwzakrzepowe może być ocenione za pomocą skalibrowanego, ilościowego testu anty-Xa, co może ułatwić decyzję kliniczną w określonych sytuacjach np. przedawkowania, czy ratującego życie zabiegu chirurgicznego (patrz również punkt 5.2).

Edoksaban w wyniku hamowania czynnika Xa wydłuża czas krzepnięcia w standardowych testach, takich jak czas protrombinowy (PT), INR oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Zmiany wyników badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, były jednak małe i wykazywały wysoką zmienność, a przez to nie mogą być stosowane do monitorowania działania przeciwwzakrzepowego edoksabanu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Edoksaban jest wchłaniany głównie w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Dlatego produkty lecznicze lub choroby wpływające na nasilenie opróżniania żołądka oraz ruchliwość jelit mogą wpływać na zmniejszenie uwalniania i wchłaniania edoksabanu.

Inhibitory P-gp

Edoksaban jest substratem transportera pompy lekowej P-gp. W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne stosowanie edoksabanu z inhibitorami P-gp cyklosporyną, dronedaronem, erytromycyną, ketokonazolem, chinidyną lub werapamilem powodowało zwiększenie stężenia edoksabanu w osoczu. Jednoczesne stosowanie edoksabanu z cyklosporyną, dronedaronem, erytromycyną lub ketokonazolem wymaga zmniejszenia dawki do 30 mg raz na dobę. W oparciu o dane kliniczne jednoczesne stosowanie edoksabanu z chinidyną, werapamilem lub amiodaronem nie wymaga zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania edoksabanu z innymi inhibitorami P-gp, w tym inhibitorami proteazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV).

Edoksaban musi być podawany raz na dobę w dawce 30 mg w przypadku jednoczesnego stosowania z następującymi inhibitorami P-gp:

- *Cyklosporyna*: Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 500 mg cyklosporyny z pojedynczą dawką 60 mg edoksabanu powodowało zwiększenie wartości AUC oraz maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) edoksabanu o odpowiednio 73% i 74%.
- *Dronedaron*: Podawanie dronedaronu dwa razy na dobę w dawce 400 mg przez okres 7 dni oraz pojedynczej dawki 60 mg edoksabanu 5. dnia powodowało zwiększenie wartości AUC oraz C_{max} edoksabanu o odpowiednio 85% i 46%.
- *Erytromycyna*: Podawanie erytromycyny cztery razy na dobę w dawce 500 mg przez okres 8 dni oraz pojedynczej dawki 60 mg edoksabanu 7. dnia powodowało zwiększenie wartości AUC oraz C_{max} edoksabanu o odpowiednio 85% i 68%.

- *Ketokonazol*: Podawanie ketokonazolu raz na dobę w dawce 400 mg przez okres 7 dni oraz pojedynczej dawki 60 mg edoksabanu 4. dnia powodowało zwiększenie wartości AUC oraz C_{max} edoksabanu o odpowiednio 87% i 89%.

Edoksaban w dawce 60 mg podawany raz na dobę jest zalecany do jednoczesnego stosowania z następującymi inhibitorami P-gp:

- *Chinidyna*: Podawanie chinidyny raz na dobę w dawce 300 mg 1. i 4. dnia oraz trzy razy na dobę 2. i 3. dnia oraz pojedynczej dawki 60 mg edoksabanu 3. dnia powodowało zwiększenie wartości AUC w ciągu 24 h oraz C_{max} edoksabanu o odpowiednio 77% i 85%.
- *Werapamil*: Podawanie werapamilu raz na dobę w dawce 240 mg przez 11 dni oraz pojedynczej dawki 60 mg edoksabanu 10. dnia powodowało zwiększenie wartości AUC oraz C_{max} o około 53%.
- *Amiodaron*: Podawanie amiodaronu raz na dobę w dawce 400 mg oraz edoksabanu w dawce 60 mg raz na dobę powodowało zwiększenie wartości AUC o 40% oraz C_{max} o 66%. Wyniki te uznano za nieistotne klinicznie. W badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 w grupie pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania były podobne u pacjentów stosujących jednocześnie amiodaron, jak i nie stosujących amiodaronu.
- *Klarytromycyna*: Podawanie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) przez 10 dni oraz pojedynczej dawki 60 mg edoksabanu w 9. dniu powodowało zwiększenie wartości AUC i C_{max} edoksabanu odpowiednio o około 53% i 27%.

Induktory P-gp

Zastosowanie edoksabanu jednocześnie z induktorem P-gp, ryfampicyną, prowadziło do zmniejszenia średniego AUC edoksabanu oraz skrócenia okresu półtrwania, czemu mogło towarzyszyć zmniejszenie jego działań farmakodynamicznych. Jednoczesne stosowanie edoksabanu z innymi induktorami P-gp (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń edoksabanu w osoczu krwi. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania edoksabanu oraz induktorów P-gp.

Substraty P-gp

Digoksyna

Podawanie edoksabanu raz na dobę w dawce 60 mg w dniach 1 - 14 oraz digoksyny dwa razy na dobę w dawce 0,25 mg (dzień 8 i 9) oraz raz na dobę w dawce 0,25 mg (dni 10 - 14) powodowało zwiększenie C_{max} edoksabanu o 17%, bez wyraźnego wpływu na wartość AUC lub klirens nerkowy w stanie stacjonarym. Dokonano również oceny wpływu edoksabanu na farmakokinetykę digoksyny. C_{max} digoksyny zwiększyło się o około 28%, wartość AUC o 7%. Wyniki te uznano za nieistotne klinicznie. Jednoczesne stosowanie edoksabanu z digoksyną nie wymaga zmiany dawki.

Leki przeciwzakrzepowe, przeciwplatekcyjne, NLPZ i SSRI lub SNRI

Leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie edoksabanu z innymi lekami przeciwzakrzepowymi jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.3).

Kwas acetylosalicylowy

Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (100 mg lub 325 mg) oraz edoksabanu wydłuża czas krwawienia w porównaniu do stosowania tych produktów leczniczych osobno. Jednoczesne stosowanie wysokich dawek kwasu acetylosalicylowego (325 mg) zwiększa C_{max} w stanie stacjonarym oraz wartości AUC edoksabanu o odpowiednio 35% i 32%. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wysokich dawek kwasu acetylosalicylowego (325 mg) oraz edoksabanu przez dłuższy czas. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawkach większych niż 100 mg powinno odbywać się wyłącznie pod kontrolą lekarską.

Podczas badań klinicznych, jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (mała dawka ≤ 100 mg/dobę), innych leków przeciwplatekcyjnych oraz pochodnych tienopirydyny było dozwolone

i prowadziło do około dwukrotnego zwiększenia częstości występowania ciężkich krwawień w porównaniu do braku stosowania wymienionych leków, jednak podobne zwiększenie częstości obserwowano zarówno w grupie otrzymującej edoksaban, jak i w grupie otrzymującej warfarynę (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (≤ 100 mg) nie wpływało na maksymalną oraz całkowitą ekspozycję na edoksaban po podaniu pojedynczym lub w stanie stacjonarnym.

Edoksaban może być stosowany jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (≤ 100 mg/dobę).

Leki przeciwplatekcyjne

W badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 jednoczesne stosowanie pochodnych tienopirydyny (np. kłopidogrelu) w monoterapii było dozwolone i prowadziło do zwiększenia częstości występowania istotnych klinicznie krwawień, jednak ryzyko wystąpienia tych krwawień było niższe w grupie otrzymującej edoksaban, w porównaniu do grupy otrzymującej warfarynę (patrz punkt 4.4).

Doświadczenia dotyczące jednoczesnego stosowania edoksabanu oraz podwójnego leczenia przeciwplatekowego lub leków fibrynolitycznych są bardzo ograniczone.

NLPZ

Jednoczesne stosowanie naproksenu oraz edoksabanu wydłużało czas krwawienia w porównaniu do stosowania tych produktów leczniczych osobno. Naproksen nie wywierał wpływu na C_{max} oraz wartość AUC edoksabanu. Podczas badań klinicznych, jednoczesne stosowanie NLPZ powodowało zwiększenie częstości występowania istotnych klinicznie krwawień. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania NLPZ oraz edoksabanu przez dłuższy okres czasu.

SSRI lub SNRI

Podobnie jak podczas stosowania innych leków przeciwzakrzepowych, u pacjentów może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia podczas równoczesnego stosowania z SSRI lub SNRI, ze względu na stwierdzony ich wpływ na płytki krwi (patrz punkt 4.4).

Wpływ edoksabanu na inne produkty lecznicze

Edoksaban zwiększał C_{max} jednocześnie podawanej digoksyny o 28%, jednak nie wpływał na wartość AUC. Edoksaban nie wywierał wpływu na C_{max} i wartość AUC chinidyny.

Edoksaban zmniejszał C_{max} oraz wartość AUC jednocześnie podawanego werapamilu o odpowiednio 14% i 16%.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia edoksabanem.

Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności edoksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że edoksaban przenika przez łożysko, produkt Roteas jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności edoksabanu u kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że edoksaban przenika do mleka ludzkiego. Z tego względu

produkt Roteas jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu.

Płodność

Nie przeprowadzono specyficznych badań edoksabanu u ludzi, mających na celu ocenę wpływu na płodność. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano takiego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Roteas nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa edoksabanu oparto na dwóch badaniach III fazy (21 105 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz 8 292 pacjentów z ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna)), a także na doświadczeniu ze stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z leczeniem edoksabanem to: krwawienie z nosa (7,7%), krwimocz (6,9%) i niedokrwistość (5,3%).

Krwawienie może wystąpić w dowolnym miejscu. Krwawienie może być ciężkie a nawet prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 3 przedstawia listę działań niepożądanych w dwóch głównych badaniach III fazy w grupie pacjentów z ŻChZZ oraz z niezastawkowym migotaniem przedsionków, zestawionych dla obydwu wskazań, a także działań niepożądanych zaobserwowanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane zostały podzielone zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC) MedDRA oraz częstością występowania, z użyciem poniższej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Działania niepożądane w niezastawkowym migotaniu przedsionków i ŻChZZ

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Obrzęk alergiczny	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Często
Ból głowy	Często
Krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Krwotok podpajęczynówkowy	Rzadko
Zaburzenia oka	
Krwotok spojówkowy/twardówkowy	Niezbyt często
Krwotok wewnątrzgałkowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Krwotok do worka osierdziowego	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
Inne krwotoki	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Krwawienie z nosa	Często
Krwioplucie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Ból brzucha	Często
Krwotok w dolnym odcinku przewodu pokarmowego	Często
Krwotok w górnym odcinku przewodu pokarmowego	Często
Krwotok w jamie ustnej/gardle	Często
Nudności	Często
Krwotok pozaotrzewnowy	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Często
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	Często
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok do tkanek miękkich w obrębie skóry	Często
Wysypka	Często
Świąd	Często
Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwawienie domięśniowe (bez zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych)	Rzadko
Krwotok wewnątrzstawowy	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Krwiomocz makroskopowy/ krwawienie z cewki moczowej	Często
Nefropatia związana z antykoagulantami	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Krwotok z pochwy ¹	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu wkłucia	Często
Badania diagnostyczne	
Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok w miejscu zabiegu chirurgicznego	Niezbyt często
Krwotok podtwardówkowy	Rzadko
Krwotok związany z przeprowadzanym zabiegiem	Rzadko

¹ Częstość występowania została obliczona w grupie kobiet biorących udział w badaniach klinicznych. Krwawienie z pochwy zgłaszano często u kobiet w wieku poniżej 50 lat. To działanie niepożądane występowało niezbyt często u kobiet w wieku powyżej 50 lat.

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedokrwistość pokrwotoczna

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie edoksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Jej objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz nasilenie (w tym możliwość zgonu) będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości (patrz punkt 4.9). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia edoksabanem w porównaniu z leczeniem antagonistami witaminy K częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego) i niedokrwistość. Dlatego, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. W niektórych grupach pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują inne produkty wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. Dla edoksabanu zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji lub nefropatii związanej z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania edoksabanu oceniono w dwóch badaniach III fazy (Hokusai VTE PEDIATRICS oraz ENNOBLE-ATE) u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat z ŻChZZ (286 pacjentów, 145 pacjentów leczonych edoksabanem) i chorobami serca zagrożonych wystąpieniem zdarzeń zakrzepowych (167 pacjentów, 109 pacjentów leczonych edoksabanem). Ogółem profil bezpieczeństwa u dzieci był podobny do profilu populacji pacjentów dorosłych (patrz tabela 3). Łącznie u 16,6% pacjentów z ŻChZZ w populacji dzieci i młodzieży leczonych edoksabanem wystąpiły działania niepożądane.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie edoksabanu może prowadzić do krwotoku. Doświadczenie w zakresie przypadków przedawkowania jest bardzo ograniczone.

Nie ma specyficznego antidotum, które znosiłoby farmakodynamiczne działanie edoksabanu.

W przypadku przedawkowania edoksabanu można rozważyć wczesne podanie węgla aktywowanego w celu zmniejszenia wchłaniania. To zalecenie opiera się na standardowych schematach postępowania w przedawkowaniu produktów leczniczych oraz danych dotyczących podobnych związków. Program badań klinicznych edoksabanu nie obejmował badania wpływu podania węgla aktywowanego na zmniejszenie wchłaniania edoksabanu.

Postępowanie w przypadku krwawienia

W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego edoksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki edoksabanu lub należy przerwać leczenie, w zależności od sytuacji klinicznej. Okres półtrwania edoksabanu wynosi około 10 do 14 godzin (patrz punkt 5.2). Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia ciężkości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia, podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.

W przypadku zagrażających życiu krwawień, których opanowanie nie jest możliwe za pomocą środków, takich jak przetoczenie krwi lub hemostaza, podanie koncentratu 4 czynników zespołu protrombiny (PCC) w dawce 50 j.m./kg pozwala na zniesienie działania edoksabanu w ciągu 30 minut od zakończenia infuzji.

Można również rozważyć podanie rekombinowanego czynnika VIIa (r-FVIIa). Jednakże, doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów u pacjentów przyjmujących edoksaban jest ograniczone.

W przypadku wystąpienia dużych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi.

Siarczan protaminy i witamina K nie powinny wpływać na przeciwzakrzepowe działanie edoksabanu.

Nie ma doświadczenia ze środkami hamującymi fibrynolizę (kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy) u pacjentów przyjmujących edoksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leków przeciwkrwotocznych o działaniu ogólnym (desmopresyna, aprotynina) u pacjentów przyjmujących edoksaban. Ze względu na duży stopień wiązania z białkami osocza krwi, edoksaban raczej nie będzie ulegał dializie.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa; kod ATC: B01AF03.

Mechanizm działania

Edoksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim i odwracalnym inhibitorem czynnika Xa, proteazy serynowej umiejscowionej na końcu wspólnego szlaku kaskady krzepnięcia. Edoksaban hamuje aktywność wolnego czynnika Xa oraz protrombinazy. Hamowanie aktywności czynnika Xa w kaskadzie krzepnięcia zmniejsza ilość powstającej trombiny, wydłuża czas krzepnięcia oraz zmniejsza ryzyko powstawania zakrzepów.

Działanie farmakodynamiczne

Edoksaban charakteryzuje się szybkim początkiem działania farmakodynamicznego, następującym w ciągu 1 - 2 godzin, co odpowiada maksymalnej ekspozycji na edoksaban w osoczu (C_{max}). Działanie farmakodynamiczne mierzone za pomocą testu anty - Xa jest przewidywalne i skorelowane z dawką i stężeniem edoksabanu. W wyniku hamowania aktywności czynnika Xa, edoksaban wydłuża również czas krzepnięcia w standardowych testach, takich jak czas protrombinowy (PT) oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Zmiany obserwowane w tych testach krzepnięcia są oczekiwane przy stosowaniu dawek terapeutycznych, jednak zmiany te są niewielkie i w dużym stopniu silnie zróżnicowane, a przez to nie mogą być stosowane do monitorowania działania przeciwwązrępowego edoksabanu.

Wpływ na markery krzepnięcia podczas zmiany leczenia z rywaroksabanu, dabigatranu lub apiksabanu na edoksaban

W klinicznych badaniach farmakologicznych, zdrowym ochotnikom podawano 20 mg rywaroksabanu raz na dobę, 150 mg dabigatranu dwa razy na dobę lub 5 mg apiksabanu dwa razy na dobę, a następnie 4. dnia pojedynczą dawkę 60 mg edoksabanu. Zmierzono wpływ na PT oraz inne biomarkery krzepnięcia (np. anty-Xa, APTT). Po zmianie leczenia na edoksaban 4. dnia, wartość PT była taka sama, jak 3. dnia dla rywaroksabanu i apiksabanu. W przypadku podania edoksabanu po wcześniejszym leczeniu dabigatranem obserwowano wyższą aktywność APTT niż w przypadku leczenia wyłącznie edoksabanem. Uważa się, że odpowiedzialne jest za to utrzymujące się działanie (efekt) poprzedniego leczenia, jednak nie ma to wpływu na wydłużenie czasu krwawienia. W oparciu o powyższe dane, podczas zmiany leczenia przeciwwązrępowego na edoksaban, pierwsza dawka edoksabanu może być podana w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki poprzedniego leku przeciwwązrępowego (patrz punkt 4.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka udaru i zatorowości systemowej

Program badań klinicznych edoksabanu dla migotania przedsionków został zaprojektowany, aby wykazać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch wielkości dawek edoksabanu w porównaniu z warfaryną w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, będących w grupie umiarkowanego ryzyka udaru oraz systemowych zdarzeń zkrępowych.

W głównym badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 (wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne III fazy, sterowane wystąpieniem zdarzeń objętych oceną, z podwójnie ślepą próbą, prowadzone metodą podwójnie pozorowanej próby z grupami równoległymi) 21 105 pacjentów ze średnim wynikiem oceny w skali uwzględniającej występowanie zastoinowej niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego, wieku ≥ 75 lat, cukrzycy i udaru ($CHADS_2$) równym 2,8, zrandomizowano do grupy otrzymującej 30 mg edoksabanu raz na dobę, 60 mg edoksabanu raz na dobę lub warfarynę. W obydwu grupach otrzymujących edoksaban dawka leku została zmniejszona o połowę, jeśli wystąpił jeden lub więcej spośród następujących czynników klinicznych: umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 50 ml/min), mała masa ciała (≤ 60 kg) lub jednoczesne stosowanie specyficznego inhibitora P-gp (werapamil, chinidyna, dronedaron).

Pierwszorzędowy końcowy punkt obejmował udar i systemowe zdarzenie zkrępowe. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały: złożenie udaru, systemowego zdarzenia zkrępowego oraz śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe, które jest złożeniem zawału mięśnia sercowego (ZMS) niezakończonym zgonem, udaru niezakończonym zgonem, systemowego zdarzenia zkrępowego niezakończonym zgonem oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z powodu krwawienia, złożenie udaru, systemowego zdarzenia zkrępowego oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Mediana ekspozycji na produkt leczniczy w badaniu dla obydwu dawek edoksabanu, 60 mg i 30 mg, wynosiła 2,5 roku. Mediana ekspozycji na lek w okresie obserwacji dla obydwu dawek edoksabanu, 60 mg i 30 mg, wynosiła 2,8 roku. Mediana ekspozycji w pacjento-latach wynosiła odpowiednio

15 471 oraz 15 840 dla dawek 60 mg i 30 mg, natomiast mediana ekspozycji w pacjento-latach w okresie obserwacji wynosiła odpowiednio 19 191 oraz 19 216 dla dawek 60 mg i 30 mg.

W grupie pacjentów otrzymujących warfarynę, mediana czasu, w którym stężenie leku znajdowało się w zakresie terapeutycznym (INR od 2,0 do 3,0) wynosiła 68,4%.

Celem głównej analizy skuteczności było wykazanie równoważności edoksabanu wobec warfaryny pod względem pierwszego udaru lub systemowego zdarzenia zakrzepowego, które wystąpiły podczas leczenia lub w ciągu 3 dni od przyjęcia ostatniej dawki w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia. Edoksaban w dawce 60 mg był równoważny warfarynie w pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności, udaru lub systemowego zdarzenia zakrzepowego (górna granica 97,5% CI współczynnika ryzyka (HR) był poniżej określonej przed rozpoczęciem badania granicy równoważności 1,38) (Tabela 4).

Tabela 4: Udary i systemowe zdarzenia zakrzepowe w badaniu ENGAGE AF–TIMI 48 zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia, w trakcie badania

Pierwszorzędowy punkt końcowy	Edoksaban 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) (N = 7 012)	Warfaryna (N = 7 012)
Pierwszy udar/systemowe zdarzenie zakrzepowe^a		
n	182	232
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63, 0,99)	
wartość p dla równoważności ^c	<0,0001	
Pierwszy udar niedokrwienny		
n	135	144
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75, 1,19)	
Pierwszy udar krwotoczny		
n	40	76
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36, 0,78)	
Pierwsze systemowe zdarzenie zakrzepowe		
n (%/rok) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26, 1,50)	

Oznaczenia: HR = współczynnik ryzyka wobec warfaryny, CI = przedział ufności, n = liczba zdarzeń, N = liczba pacjentów w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia.

^a Pojedynczy pacjent może być ujęty w kilku wierszach tabeli.

^b Częstość występowania zdarzeń (%/rok) jest obliczana jako liczba zdarzeń/ekspozycja w pacjento-latach.

^c Dwustronna wartość p opiera się na granicy równoważności równej 1,38.

W całkowitym okresie badania, w populacji z zamiarem leczenia (analiza przeprowadzona w celu wykazania przewagi), potwierdzony udar lub systemowe zdarzenie zakrzepowe wystąpiły u 296 pacjentów w grupie otrzymującej 60 mg edoksabanu (1,57% rocznie) oraz u 337 pacjentów otrzymujących warfarynę (1,80% rocznie). W porównaniu do pacjentów otrzymujących warfarynę, współczynnik ryzyka w grupie pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu wynosił 0,87 (CI 99%: 0,71, 1,07, p = 0,08 dla przewagi).

Analiza podgrup w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 wykazała, że u pacjentów w grupie 60 mg, których dawka została zmniejszona do 30 mg (masa ciała $\leq$ 60 kg, umiarkowane zaburzenie czynności nerek lub jednocześnie stosowanie inhibitorów P-gp), częstość występowania zdarzeń wynosiła 2,29% rocznie dla pierwszorzędnego punktu końcowego, w porównaniu do 2,66% rocznie u analogicznych pacjentów z grupy warfaryny [HR (95% CI): 0,86 (0,66, 1,13)].

Wyniki oceny skuteczności w głównych podgrupach określonych przed rozpoczęciem badania (ze zmniejszeniem dawki w razie potrzeby), uwzględniające wiek, masę ciała, płeć, czynność nerek, wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, cukrzycę oraz stosowanie inhibitorów P-gp były generalnie spójne pod względem pierwszorzędowych wyników oceny skuteczności całej populacji objętej badaniem.

HR (edoksaban w dawce 60 mg wobec warfaryny) dla pierwszorzędnego punktu końcowego w jednostkach o najkrótszym średnim czasie utrzymania wartości INR w zakresie terapeutycznym, wynosił dla warfaryny 0,73 - 0,80 dla 3 najniższych kwartyli (INR w docelowym zakresie $\leq$ 57,7% do $\leq$ 73,9%). Współczynnik ryzyka wynosił 1,07 w jednostkach z najlepszą kontrolą podczas leczenia warfaryną (4. kwartyl z $>$ 73,9% wartości INR w zakresie docelowym).

Obserwowano istotną statystycznie interakcję pomiędzy działaniem edoksabanu wobec warfaryny w odniesieniu do głównego punktu końcowego badania (udar/systemowe zdarzenie zakrzepowe) oraz czynności nerek (wartość p 0,0042, zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia w całkowitym okresie badania).

W tabeli 5 przedstawiono liczbę udarów niedokrwienności/systemowych zdarzeń zakrzepowych, w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48. W obydwu grupach częstość występowania zdarzeń zmniejszała się wraz ze wzrostem klirensu kreatyniny.

Tabela 5: Liczba udarów niedokrwienności/systemowych zdarzeń zakrzepowych w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48, zestaw analiz dla zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia w całkowitym okresie badania

Podgrupa według klirensu kreatyniny (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7 012)			Warfaryna (N = 7 012)			HR (95% CI)
	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	
≥ 30 do ≤ 50	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
> 50 do ≤ 70	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
> 70 do ≤ 90	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
> 90 do ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
> 110 do ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Oznaczenia: N = liczba pacjentów w populacji zgodnej z zamiarem leczenia w całkowitym okresie badania, n = liczba pacjentów w podgrupie, HR = współczynnik ryzyka wobec warfaryny, CI = przedział ufności.

*HR nie został obliczony, jeśli liczba zdarzeń w podgrupie była mniejsza niż 5.

W poszczególnych podgrupach wyodrębnionych na podstawie czynności nerek wyniki oceny skuteczności dla drugorzędowego punktu końcowego były spójne z wynikami dla pierwszorzędnego punktu końcowego.

Badanie przewagi zostało przeprowadzone w całkowitym okresie trwania badania zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Udar oraz systemowe zdarzenia zakrzepowe występowały rzadziej w grupie pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu, niż w grupie pacjentów otrzymujących warfarynę (odpowiednio 1,57% wobec 1,80% rocznie) [HR = 0,87, (99% CI: 0,71, 1,07, p = 0,0807 dla przewagi)].

Określony przed rozpoczęciem badania złożony punkty końcowy porównania grupy pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu wobec pacjentów otrzymujących warfarynę, współczynnik ryzyka (99% CI) dla udaru, systemowych zdarzeń zakrzepowych oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosił 0,87 (0,76, 0,99), poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 0,89 (0,78, 1,00) oraz 0,90 (0,80, 1,01) dla udaru, systemowych zdarzeń zakrzepowych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Śmiertelność całkowita (potwierdzone zgony) w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 wynosiła 769 przypadków (3,99% rocznie) w grupie pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu (30 mg po zmniejszeniu dawki) w porównaniu do 836 przypadków (4,35% rocznie) w grupie pacjentów otrzymujących warfarynę [HR (95% CI): 0,91 (0,83, 1,01)].

Śmiertelność całkowita (potwierdzone zgony) w podgrupach wyodrębnionych na podstawie czynności nerek (edoksaban wobec warfaryny): klirens kreatyniny 30 do $\leq$ 50 ml/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68, 0,97)]; klirens kreatyniny $>$ 50 do $<$ 80 ml/min [HR (95% CI): 0,87 (0,75, 1,02)]; klirens kreatyniny $\geq$ 80 ml/min [HR (95% CI): 1,15 (0,95, 1,40)].

Stosowanie edoksabanu w dawce 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki), w porównaniu do warfaryny, było związane z mniejszym współczynnikiem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [HR (95% CI): 0,86 (0,77, 0,97)].

Potwierdzone dane dotyczące skuteczności w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w podgrupach wyodrębnionych na podstawie czynności nerek (edoksaban wobec warfaryny): klirens kreatyniny 30 do $\leq$ 50 ml/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65, 0,99)]; klirens kreatyniny $>$ 50 do $<$ 80 ml/min [HR (95% CI): 0,75 (0,62, 0,90)]; klirens kreatyniny $\geq$ 80 ml/min [HR (95% CI): 1,16 (0,92, 1,46)].

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny bezpieczeństwa stosowania było duże krwawienie.

Obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 60 mg w porównaniu z warfaryną pod względem dużych krwawień (odpowiednio 2,75% i 3,43% rocznie) [HR (95% CI): 0,80 (0,71, 0,91); p = 0,0009], krwotoku śródczaszkowego (odpowiednio 0,39% i 0,85% rocznie) [HR (95% CI): 0,47 (0,34, 0,63); p $<$ 0,0001], oraz innych rodzajów krwawień (Tabela 6).

Obserwowano również istotne zmniejszenie występowania śmiertelnych krwawień w grupie pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu w porównaniu do pacjentów otrzymujących warfarynę (odpowiednio 0,21% i 0,38%) [HR (95% CI): 0,55 (0,36, 0,84); p = 0,0059 dla przewagi], spowodowane głównie zmniejszeniem występowania śmiertelnych krwawień śródczaszkowych [HR (95% CI): 0,58 (0,35, 0,95); p = 0,0312].

Tabela 6: Przypadki krwawień w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 - Analiza bezpieczeństwa w trakcie leczenia

	Edoksaban 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) (N = 7 012)	Warfaryna (N = 7 012)
Duże krwawienia		
n	418	524
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^a	2,75	3,43
HR (95% CI)	0,80 (0,71, 0,91)	
wartość p	0,0009	
Krwawienie śródczaszkowe^b		
n	61	132
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^a	0,39	0,85
HR (95% CI)	0,47 (0,34, 0,63)	
Śmiertelne krwawienie		
n	32	59
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^a	0,21	0,38
HR (95% CI)	0,55 (0,36, 0,84)	
Istotne klinicznie krwawienie inne niż duże krwawienie		
n	1 214	1 396
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^a	8,67	10,15
HR (95% CI)	0,86 (0,80, 0,93)	
Jakiegokolwiek potwierdzone krwawienie^c		
n	1 865	2 114
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^a	14,15	16,40
HR (95% CI)	0,87 (0,82, 0,92)	

Oznaczenia: HR = współczynnik ryzyka wobec warfaryny, CI = przedział ufności, n = liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, N = liczba pacjentów w populacji objętej analizą bezpieczeństwa

^a Częstość występowania zdarzeń (%/rok) jest obliczana jako liczba zdarzeń/ekspozycja w pacjentolatach.

^b Krwotok śródczaszkowy obejmuje pierwotny udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwotok zewnątrz/podtwardówkowy oraz udar niedokrwieny z konwersją na poważny udar krwotoczny. Wszystkie przypadki krwotoku śródczaszkowego zgłoszone za pomocą elektronicznej karty obserwacji klinicznej (eCRF) potwierdzonego krwawienia mózgowo-naczyniowego oraz krwawienia innego niż krwawienie śródczaszkowe potwierdzone przez orzecznika zostały wliczone do sumy przypadków krwawienia śródczaszkowego.

^c Jakiegokolwiek potwierdzone krwawienie obejmuje krwawienie uznane przez orzecznika za jawne klinicznie.

Uwaga: Jeden pacjent może znajdować się w kilku podkategoriach, jeśli wystąpiło u niego zdarzenie z tych kategorii. W analizie zostało uwzględnione pierwsze zdarzenie z każdej kategorii.

W Tabelach 7,8 i 9 przedstawiono liczbę dużych, śmiertelnych oraz śródczaszkowych krwawień, w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny u pacjentów z niezastawkowym

migotaniem przedsionków w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48. W obydwu grupach częstość występowania zdarzeń zmniejszała się wraz ze wzrostem klirensu kreatyniny.

Tabela 7: Liczba zdarzeń dużych krwawień w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezpieczeństwa w trakcie leczenia^a

Podgrupa według klirensu kreatyniny (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7 012)			Warfaryna (N = 7 012)			HR (95% CI)
	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	
≥ 30 do ≤ 50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
> 50 do ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
> 70 do ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72, 1,21)
> 90 do ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34, 0,84)
> 110 do ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44, 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29, 1,15)

Tabela 8: Liczba zdarzeń śmiertelnych krwawień w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezpieczeństwa w trakcie leczenia^a

Podgrupa według klirensu kreatyniny (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7 012)			Warfaryna (N = 7 012)			HR (95% CI)
	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	
≥ 30 do ≤ 50	1 302	9	0,36	1 305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
> 50 do ≤ 70	2 093	8	0,18	2 106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
> 70 do ≤ 90	1 661	10	0,26	1 703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
> 90 do ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 do ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabela 9: Liczba zdarzeń krwawień śródczaszkowych w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezpieczeństwa w trakcie leczenia^a

Podgrupa według klirensu kreatyniny (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7 012)			Warfaryna (N = 7 012)			HR (95% CI)
	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	
≥ 30 do ≤ 50	1 302	16	0,64	1 305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
> 50 do ≤ 70	2 093	19	0,42	2 106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
> 70 do ≤ 90	1 661	17	0,44	1 703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
> 90 do ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
> 110 do ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Oznaczenia: N = liczba pacjentów w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia w całkowitym okresie badania, n = liczba pacjentów w podgrupie, HR = współczynnik ryzyka wobec warfaryny, CI = przedział ufności.

*HR nie został obliczony, jeśli liczba zdarzeń w podgrupie była mniejsza niż 5.

^a W trakcie leczenia: Czas od podania pierwszej dawki badanego produktu leczniczego do ostatniej dawki plus 3 dni.

Analiza podgrup w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 wykazała, że u 104 pacjentów (3,05% rocznie) w grupie 60 mg, których dawka została zmniejszona do 30 mg (masa ciała ≤ 60 kg, umiarkowane zaburzenie czynności nerek lub jednocześnie stosowanie inhibitorów P-gp), wystąpiło duże krwawienie, w porównaniu do 166 pacjentów (4,85%) w grupie pacjentów, u których zmniejszono dawkę warfaryny [HR (95% CI): 0,63 (0,50, 0,81)].

W badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 obserwowano istotną poprawę korzyści klinicznej netto (pierwszy udar, systemowe zdarzenie zakrzepowe, duże krwawienie, śmiertelność całkowita; zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, całkowity okres trwania badania) w odniesieniu do edoksabanu [HR (95% CI): 0,89 (0,83, 0,96) p = 0,0024], gdy porównano grupę pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu z grupą otrzymującą warfarynę.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej (ŻChZZ)

Program kliniczny edoksabanu dotyczący żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) został zaprojektowany w celu wykazania skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania edoksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej oraz w profilaktyce nawracającej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej.

W głównym badaniu Hokusai-VTE, 8 292 pacjentów zostało zrandomizowanych do początkowego leczenia heparyną (enoksaparyną lub niefrakcjonowaną heparyną), a następnie edoksabanem w dawce 60 mg raz na dobę lub komparatorem. W grupie komparatora pacjenci otrzymali początkowe leczenie heparyną w połączeniu z warfaryną, w dawkach pozwalających na uzyskanie docelowej wartości INR pomiędzy 2,0 a 3,0. Leczenie kontynuowano wyłącznie warfaryną. Czas trwania leczenia wynosił od 3 do 12 miesięcy, w zależności od oceny przez badacza cech klinicznych pacjenta.

Większość pacjentów leczonych edoksabanem była rasy kaukaskiej (69,6%) oraz azjatyckiej (21,0%), 3,8% było rasy czarnej, a 5,3% zakwalifikowano do innych ras.

Czas trwania leczenia wynosił przynajmniej 3 miesiące dla 3 718 pacjentów (91,6%) w grupie edoksabanu wobec 3 727 pacjentów (91,4%) w grupie warfaryny, przynajmniej 6 miesięcy dla 3 495 pacjentów (86,1%) w grupie edoksabanu, wobec 3 491 pacjentów (85,6%) w grupie warfaryny

oraz 12 miesięcy dla 1 643 pacjentów (40,5%) w grupie edoksabanu wobec 1 659 pacjentów (40,4%) w grupie warfaryny.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był nawrót objawowej ŻChZZ, określony jako złożenie nawracającej, objawowej zakrzepicy żył głębokich, niezakończona zgonem objawowa zatorowość płucna oraz śmiertelna zatorowość płucna podczas 12-miesięcznego okresu badania. Drugorzędowe wyniki oceny skuteczności obejmowały złożenie wyniku leczenia nawracającej ŻChZZ oraz całkowitej śmiertelności.

Edoksaban w dawce 30 mg raz na dobę był stosowany u pacjentów z jednym lub więcej spośród następujących czynników klinicznych: umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 50 ml/min), masa ciała ≤ 60 kg, jednoczesne stosowanie określonego inhibitora P-gp.

W badaniu Hokusai-VTE (Tabela 10) wykazano, że edoksaban jest równoważny warfarynie pod względem pierwszorzędownego wyniku oceny skuteczności, nawracającej ŻChZZ, która wystąpiła u 130 spośród 4 118 pacjentów (3,2%) w grupie edoksabanu wobec 146 pacjentów spośród 4 122 (3,5%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,89 (0,70, 1,13); $p < 0,0001$ dla równoważności]. W grupie pacjentów otrzymujących warfarynę, mediana czasu, w którym stężenie leku znajdowało się w zakresie terapeutycznym (INR od 2,0 do 3,0) wynosiła 65,6%. Wśród pacjentów z zatorowością płucną (z zakrzepicą żył głębokich lub bez zakrzepicy) u 47 pacjentów (2,8%) w grupie edoksabanu oraz u 65 pacjentów (3,9%) w grupie warfaryny wystąpiła nawracająca ŻChZZ [HR (95% CI): 0,73 (0,50, 1,06)].

Tabela 10: Wyniki oceny skuteczności w badaniu Hokusai-VTE - zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia, całkowity okres leczenia

Pierwszorzędowny punkt końcowy ^a	Edoksaban 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) (N = 4 118)	Warfaryna (N = 4 122)	Edoksaban wobec warfaryny HR (95% CI) ^b wartość p ^c
Wszyscy pacjenci z objawową, nawracającą ŻChZZ ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) wartość p < 0,0001 (nie niższość)
Zatorowość płucna z zakrzepicą żył głębokich lub bez zakrzepicy	73 (1,8)	83 (2,0)	
Śmiertelna zatorowość płucna lub zgon, gdy nie można wykluczyć zatorowości płucnej	24 (0,6)	24 (0,6)	
Niezakończona zgonem zatorowość płucna	49 (1,2)	59 (1,4)	
Wyłącznie zakrzepica żył głębokich	57 (1,4)	63 (1,5)	

Oznaczenia: CI = przedział ufności, HR = współczynnik ryzyka wobec warfaryny, n = liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, N = liczba pacjentów w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia; ŻChZZ = żylna choroba zakrzepowo zatorowa.

^a Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności jest potwierdzona, objawowa, nawracająca ŻChZZ (np. złożony punkt końcowy: zakrzepica żył głębokich, niezakończona zgonem zatorowość płucna oraz śmiertelna zatorowość płucnej).

^b Współczynnik ryzyka oraz dwustronny przedział ufności wyznaczono wykorzystując model regresji hazardu proporcjonalnego Coxa, uwzględniający leczenie oraz następujące czynniki stratyfikacji randomizacji jako zmienne towarzyszące: postawioną diagnozę (zatorowość płucna z zakrzepicą żył głębokich lub bez zakrzepicy, wyłącznie zakrzepica żył głębokich), wyjściowe czynniki ryzyka (czynniki tymczasowe, wszystkie pozostałe) oraz konieczność zastosowania 30 mg edoksabanu/edoksabanu placebo w czasie randomizacji (tak/nie).

^c Wartość p dla określonej wcześniej granicy nie niższości 1,5.

Spośród pacjentów, u których dawka została zmniejszona do 30 mg (głównie pacjenci o małej masie ciała lub z zaburzeniami czynności nerek), nawracająca ŻChZZ wystąpiła u 15 pacjentów (2,1%) w grupie edoksabanu oraz u 22 pacjentów (3,1%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,69 (0,36, 1,34)].

Drugorzędowy, złożony punkt końcowy: nawracająca ŻChZZ oraz zgon z jakiejkolwiek przyczyny wystąpiły u 138 pacjentów (3,4%) w grupie edoksabanu oraz u 158 pacjentów (3,9%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,87 (0,70, 1,10)].

Śmiertelność całkowita (potwierdzone zgony) w badaniu Hokusai-VTE wynosiła 136 przypadków (3,3%) w grupie pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu (30 mg po zmniejszeniu dawki) w porównaniu do 130 przypadków (3,2%) w grupie pacjentów otrzymujących warfarynę.

W określonej przed rozpoczęciem badania analizie podgrupy pacjentów z zatorowością płucną, u 447 pacjentów (30,6%) w grupie edoksabanu oraz u 483 pacjentów (32,2%) w grupie warfaryny zidentyfikowano zatorowość płucną oraz określono wartość N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) na ≥ 500 pg/ml. Pierwszorzędowy wynik oceny skuteczności stwierdzono u 14 pacjentów (3,1%) w grupie edoksabanu oraz u 30 pacjentów (6,2%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,50 (0,26, 0,94)].

Wyniki oceny skuteczności w głównych podgrupach określonych przed rozpoczęciem badania (ze zmniejszeniem dawki w razie konieczności), uwzględniające wiek, masę ciała, płeć oraz czynność nerek były spójne pod względem pierwszorzędowych wyników oceny skuteczności w całej populacji objętej badaniem.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny bezpieczeństwa stosowania było istotne klinicznie krwawienie (ciężkie krwawienie lub istotne klinicznie krwawienie inne niż duże).

Tabela 11 podsumowuje potwierdzone przypadki krwawień z analizy bezpieczeństwa stosowania przeprowadzonej podczas trwania badania.

Obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka w grupie otrzymującej edoksaban w porównaniu z warfaryną pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego oceny bezpieczeństwa stosowania, istotne klinicznie krwawienia, złożenia dużego krwawienia lub istotnego klinicznie krwawienia innego niż duże, który stwierdzono u 349 pacjentów spośród 4 118 (8,5%) w grupie edoksabanu oraz u 423 pacjentów spośród 4 122 (10,3%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,81 (0,71, 0,94); $p = 0,004$ dla przewagi].

Tabela 11: Przypadki krwawień w badaniu Hokusai-VTE - Analiza bezpieczeństwa w trakcie leczenia^a

	Edoksaban 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) (N = 4 118)	Warfaryna (N = 4 122)
Istotne klinicznie krwawienie (Duże oraz inne niż duże),^b n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% CI)	0,81 (0,71, 0,94)	
wartość p	0,004 (dla przewagi)	
Duże krwawienia n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% CI)	0,84 (0,59, 1,21)	
Śmiertelne krwotoki śródczaszkowe	0	6 (0,1)
Niezakończone zgonem krwotoki śródczaszkowe	5 (0,1)	12 (0,3)
Istotne klinicznie krwawienie inne niż duże krwawienie		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% CI)	0,80 (0,68, 0,93)	
Wszystkie krwawienia		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
HR (95% CI)	0,82 (0,75, 0,90)	

Oznaczenia: HR = współczynnik ryzyka wobec warfaryny, CI = przedział ufności, n = liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, N = liczba pacjentów w populacji objętej analizą bezpieczeństwa

^a W trakcie leczenia: Czas od podania pierwszej dawki badanego produktu leczniczego do ostatniej dawki plus 3 dni.

^b Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny bezpieczeństwa stosowania: Istotne klinicznie krwawienie (złożenie dużego oraz istotne klinicznie krwawienia innego niż duże).

Analiza podgrup w badaniu Hokusai-VTE wykazała, że u 58 pacjentów (7,9%) z grupy, w której dawka edoksabanu została zmniejszona do 30 mg (masa ciała $\leq$ 60 kg, umiarkowane zaburzenie czynności nerek lub jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp), wystąpiło duże krwawienie lub istotne klinicznie krwawienie inne niż duże, w porównaniu do 92 pacjentów (12,8%) w grupie pacjentów z grupy warfaryny [HR (95%): 0,62 (0,44, 0,86)].

W badaniu Hokusai-VTE HR (95% CI) korzyść kliniczna netto (nawracająca ŻChZZ, duże krwawienie lub zgon z jakiejkolwiek przyczyny; zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, całkowity okres trwania badania) wynosiła 1,00 (0,85, 1,18), gdy edoksaban porównywano z warfaryną.

Profilaktyka udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim klirensiem kreatyniny (klirens kreatyniny > 100 ml/min)

Przeprowadzono specjalne randomizowane badanie z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (E314) z udziałem 607 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim klirensiem kreatyniny (klirens kreatyniny > 100 ml/min mierzony według wzoru Cockcrofta-Gaulta), którego głównym celem była ocena właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych edoksabanu w dawce 60 mg raz na dobę w porównaniu ze schematem 75 mg raz na dobę. Dodatkowo do pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego właściwości farmakokinetycznych

i farmakodynamicznych w badaniu oceniano także kliniczne punkty końcowe w postaci udaru mózgu i krwawienia w 12-miesięcznym okresie leczenia.

Dawka edoksabanu 75 mg raz na dobę w podgrupie z wysokim klirensiem kreatyniny (> 100 ml/min) skutkowała zgodnie z przewidywaniami wzrostem ekspozycji o ok. 25% w porównaniu z dawką edoksabanu 60 mg raz na dobę.

Liczba uczestników, u których wystąpił potwierdzony złożony punkt końcowy obejmujący udar mózgu, przemijający napad niedokrwienności i systemowe zdarzenie zakrzepowe (zdarzenia służące do oceny skuteczności), była ograniczona i obejmowała 2 epizody udaru mózgu w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 60 mg (0,7%; 95% CI: od 0,1% do 2,4%) i 3 epizody udaru mózgu w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 75 mg (1%; 95% CI: od 0,2% do 2,9%).

Potwierdzone zdarzenia dużych krwawień wystąpiły u 2 (0,7%; 95% CI: od 0,1% do 2,4%) uczestników w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 60 mg w porównaniu z 3 (1,0%; 95% CI: od 0,2% do 2,9%) uczestnikami w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 75 mg. W przypadku 2 dużych krwawień w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 60 mg jedno miało miejsce w krytycznej okolicy/krytycznym narządzie (krwawienie śródoczne), a drugie duże krwawienie było krwawieniem domięśniowym. W przypadku 3 dużych krwawień w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 75 mg 2 miały miejsce w krytycznej okolicy/krytycznym narządzie (krwotoki śródmózgowe, 1 prowadzące do zgonu), a 1 wystąpiło w górnym odcinku przewodu pokarmowego (krwawienie zagrażające życiu). Zaobserwowano także 9 (3%) istotnych klinicznie krwawień, innych niż duże, w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 60 mg i 7 (2,3%) istotnych klinicznie krwawień innych niż duże w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 75 mg.

Dodatkowo do badania klinicznego E314 przeprowadzono prospektywne, wielonarodowe, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (ETNA-AF) w 10 krajach Europy z udziałem 13 980 uczestników. W tej populacji 1826 osób miało klirens kreatyniny > 100 ml/min i otrzymywało edoksaban w dawce 60 mg zgodnie z kryteriami dawkowania przedstawionymi w ChPL. Roczna częstość występowania złożonego zdarzenia obejmującego udar niedokrwienności lub zatorowość systemową wynosiła 0,39%/rok, a duże krwawienie występowało u 0,73%/rok.

Biorąc pod uwagę całość danych z badań ENGAGE AF, E314 i ETNA-AF spodziewana roczna częstość występowania udaru niedokrwienności lub zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim klirensiem kreatyniny leczonych edoksabanem w dawce 60 mg wynosi $\leq 1\%$. Nie należy się spodziewać, by zwiększenie dawki powyżej 60 mg u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim klirensiem kreatyniny (> 100 ml/min) zapewniło lepszą ochronę przed udarem mózgu, a może się ono wiązać z nasileniem zdarzeń niepożądanych. W związku z tym u tych pacjentów zaleca się schemat stosowania edoksabanu w dawce 60 mg raz na dobę, po starannej ocenie indywidualnego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwawienia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci poddawani kardiowersji

Przeprowadzono wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, otwarte badanie z zastosowaniem oceny zaślepionego punktu końcowego (ENSURE-AF). Do badania przydzielono losowo 2199 pacjentów (nieleczonych i leczonych uprzednio doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi) z niezastawkowym migotaniem przedsionków i zaplanowaną kardiowersją. Badanie przeprowadzono w celu porównania stosowania edoksabanu w dawce 60 mg raz na dobę ze stosowaniem enoksaparyny/warfaryny z zachowaniem przedziału terapeutycznego INR w zakresie 2,0-3,0 (stosunek randomizacji 1:1). Średnia wartość TTR w czasie stosowania warfaryny wynosiła 70,8%. Ogółem 2149 pacjentów było leczonych edoksabanem (N=1067) lub enoksaparyną/warfaryną (N=1082). Pacjenci z grupy leczonej edoksabanem otrzymywali dawkę 30 mg raz na dobę, jeśli wystąpił co najmniej jeden z następujących czynników klinicznych: umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min), mała masa ciała (≤ 60 kg) lub jednocześnie stosowanie specyficznych inhibitorów P-gp. U większości pacjentów zarówno z grupy leczonej edoksabanem, jak i z grupy leczonej warfaryną wykonano kardiowersję (odpowiednio 83,7% i 78,9%)

lub poddano ich autoregulacji (odpowiednio 6,6% i 8,6%). Wykonano przezprzełykową echokardiografię (w ciągu 3 dni od rozpoczęcia leczenia) lub konwencjonalną kardiowersję (po co najmniej 21 dniach uprzedniego leczenia). Leczenie było kontynuowane przez 28 dni po kardiowersji.

Pierwszorzędowy wynik oceny skuteczności obejmował złożenie wszystkich przypadków udaru, systemowego zdarzenia zakrzepowego, zawału mięśnia sercowego oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Łącznie w grupie pacjentów leczonych edoksabanem (N=1095) oraz w grupie pacjentów leczonych warfaryną (N=1104) wystąpiło odpowiednio 5 (0,5%, 95% CI 0,15%-1,06%) i 11 (1,0%, 95% CI 0,50%-1,78%) zdarzeń; iloraz szans (OR) 0,46 (95% CI 0,12-1,43); całkowity czas trwania badania (średnio 66 dni) ustalony został w wyniku analizy populacji ITT (populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem – z ang. intent to treat population).

Pierwszorzędowy wynik oceny bezpieczeństwa stosowania stanowiło złożenie dużego krwawienia oraz istotnego klinicznie krwawienia innego niż duże krwawienie. Łącznie w grupie pacjentów leczonych edoksabanem (N=1067) oraz w grupie pacjentów leczonych warfaryną (N=1082) wystąpiło odpowiednio 16 (1,5%, 95% CI 0,86%-2,42%) i 11 (1,0%, 95% CI 0,51%-1,81%) zdarzeń; iloraz szans (OR) 1,48 (95% CI 0,64-3,55); okres stosowania leczenia ustalony został w wyniku analizy bezpieczeństwa.

W tym badaniu rozpoznawczym zaobserwowano mniejsze odsetki występowania dużego krwawienia oraz istotnego klinicznie krwawienia innego niż duże krwawienie, a także zaburzeń zakrzepowozatorowych w dwóch grupach terapeutycznych u osób poddawanych kardiowersji.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność oraz właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne edoksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18 lat z ŻChZZ i chorobami serca zagrożonych wystąpieniem zdarzeń zakrzepowych oceniono w dwóch badaniach III fazy, Hokusai VTE PEDIATRICS oraz ENNOBLE-ATE (patrz punkt 4.2). Głównie badanie pediatryczne, Hokusai VTE PEDIATRICS, opisano poniżej.

Głównie badanie (Hokusai VTE PEDIATRICS) było otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem III fazy przeprowadzonym w celu oceny farmakokinetyki i farmakodynamiki edoksabanu oraz porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania edoksabanu ze standardowym (grupa kontrolna) leczeniem przeciwzakrzepowym u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat z potwierdzoną żylną chorobą zakrzepowozatorową (ŻChZZ).

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności obejmował objawową, nawracającą żylną chorobę zakrzepowozatorową, zgon z powodu ŻChZZ oraz brak zmiany lub wzrostu obciążenia zakrzepowego w okresie pierwszych 3 miesięcy (zamierzony okres leczenia wynosił od 6 do 12 tygodni u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 6 miesięcy).

Dawki edoksabanu badane w badaniu Hokusai VTE PEDIATRICS ustalono na podstawie wieku i masy ciała. Zmniejszanie dawki zalecono na podstawie czynników klinicznych, obejmujących czynność nerek i jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp (tabela 12).

Tabela 12: Dawka edoksabanu badana w badaniu Hokusai VTE PEDIATRICS

Wiek w dniu wyrażenia zgody	Masa ciała	Dawka (tabletki) ^a	Dawka (zawiesina) ^a	Zmniejszanie dawki ^b
12 do <18 lat	≥60 kg	60 mg	Nie dot.	45 mg
	≥30 i <60 kg	45 mg	Nie dot.	30 mg
	<5. percentyl dla wieku	30 mg	Nie dot.	Nie dot.
6 do <12 lat	<60 kg; dawkowanie w przeliczeniu mg/kg	Nie dot.	1,2 mg/kg (maksymalnie 45 mg)	0,8 mg/kg (maksymalnie 45 mg)
2 do <6 lat	Dawkowanie w przeliczeniu mg/kg	Nie dot.	1,4 mg/kg (maksymalnie 45 mg)	0,7 mg/kg (maksymalnie 24 mg)
6 miesięcy do <2 lat	Dawkowanie w przeliczeniu mg/kg	Nie dot.	1,5 mg/kg (maksymalnie 45 mg)	0,75 mg/kg (maksymalnie 24 mg)
>28 dni do <6 miesięcy	Dawkowanie w przeliczeniu mg/kg	Nie dot.	0,8 mg/kg (maksymalnie 12 mg)	0,4 mg/kg (maksymalnie 6 mg)
Od urodzenia (38 tygodni ciąży) do ≤28 dni	Dawkowanie w przeliczeniu mg/kg	Nie dot.	0,4 mg/kg (maksymalnie 6 mg)	0,4 mg/kg (maksymalnie 6 mg)

Nie dot. = Nie dotyczy

^a Uczestnikom polecono przyjmowanie edoksabanu (w postaci tabletek lub granulatu) doustnie raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletki należało połykać, popijając szklanką wody.

^b Na podstawie czynników klinicznych, obejmujących czynność nerek (umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek z szacunkowym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej [ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] 10-20, 20-35, 30-50 ml/min/1,73 m² u uczestników w wieku >4 i ≤8 tygodni, >8 tygodni i ≤2 lata, >2 i ≤12 lat; eGFR 35-55 ml/min/1,73 m² u chłopców >12 i <18 lat; i eGFR 30-50 ml/min/1,73 m² u dziewcząt >12 i <18 lat) i jednocześnie stosowanie inhibitorów P-gp (np.: cyklosporyny, dronedaronu, erytromycyny, ketokonazolu).

Do badania zrandomizowano łącznie 290 uczestników: 147 w grupie leczonej edoksabanem i 143 w grupie kontrolnej leczonej standardowo, z czego 286 uczestników przyjęło co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego (zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia): 145 uczestników w grupie leczonej edoksabanem i 141 uczestników w grupie kontrolnej. Około połowę wszystkich uczestników stanowili mężczyźni (52,4%), a większość leczonych uczestników należała do rasy białej (177 [61,9%] uczestników). Średnia masa ciała wynosiła 45,35 kg, a średnia wartość BMI 20,4 kg/m². Ogółem 167 (58,4%) uczestników było w kohorcie od 12 do <18 lat, 44 (15,4%) uczestników było w kohorcie od 6 do <12 lat, 31 (10,8%) uczestników było w kohorcie od 2 do <6 lat, 28 (9,8%) uczestników było w kohorcie od 6 miesięcy do <2 lat, a 16 (5,6%) uczestników było w kohorcie od 0 do <6 miesięcy. Łącznie 28 (19,3%) dzieci w grupie leczonej edoksabanem i 31 (22,0%) dzieci w grupie kontrolnej miało w wywiadzie nowotwory. Zdarzeniem indeksowym była zakrzepica żył głębokich z zatorowością płucną lub bez zatorowości u 125 (86,2%) ze 145 dzieci w grupie leczonej edoksabanem oraz u 121 (85,8%) ze 141 dzieci w grupie kontrolnej, natomiast w pozostałych przypadkach, u 20 (13,8%) dzieci w grupie leczonej edoksabanem i 20 (14,2%) dzieci w grupie kontrolnej, była to zatorowość płucna bez zakrzepicy żył głębokich. Zakrzepica żył głębokich była najczęściej zlokalizowana w kończynach dolnych (50 (34,5%) i 44 (31,2%) przypadki odpowiednio w grupie leczonej edoksabanem i grupie kontrolnej), w kończynach górnych (22 (15,2%) i 24 (17,0%) odpowiednio) oraz w zatokach żylnych mózgu (27 (18,6%) i 21 (14,9%)).

Współczynnik ryzyka (HR) w przypadku grupy leczonej edoksabanem w porównaniu z grupą kontrolną leczoną standardowo wynosił 1,01 (95% CI: od 0,59 do 1,72). Górna granica 95% CI (1,72)

była powyżej określonej przed rozpoczęciem badania granicy równoważności 1,5, dlatego nie potwierdzono równoważności edoksabanu wobec leczenia standardowego (patrz tabela 13).

Tabela 13: Potwierdzony złożony pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności – główny okres leczenia (zestaw analiz dla zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia)

	Edoksaban (N = 145)	Leczenie standardowe (N = 141)
Uczestnicy u których wystąpiło zdarzenie (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Objawowa, nawracająca ŻChZZ (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
Zatorowość płucna z zakrzepicą żył głębokich lub bez zakrzepicy (n, %)	0	1 (0,7)
Śmiertelna zatorowość płucna (n, %)	0	0
Niezakończona zgonem zatorowość płucna (n, %)	0	1(0,7)
Wyłącznie zakrzepica żył głębokich (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Śmiertelna zakrzepica żył głębokich (n, %)	0	0
Niezakończona zgonem zakrzepica żył głębokich (n, %)	4 (2,8)	0
Niewyjaśniony zgon, gdy nie można wykluczyć ŻChZZ (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Brak zmiany lub wzrostu obciążenia zakrzepowego na podstawie obrazowania (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Współczynnik ryzyka ^a	1,01	-
Dwustronny 95% CI dla współczynnika ryzyka	(0,59; 1,72)	-

CI = przedział ufności; ŻChZZ = żylna choroba zakrzepowo zatorowa.

^a Współczynnik ryzyka dla edoksabanu w porównaniu z leczeniem standardowym.

Uwaga: Potwierdzony złożony pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności obejmuje objawową, nawracającą ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ oraz brak zmiany lub wzrostu obciążenia zakrzepowego na podstawie obrazowania.

Uwaga: Główny okres leczenia definiuje się jako od randomizacji do wizyty w 3. miesiącu + 3 dni.

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny bezpieczeństwa stosowania obejmował duże krwawienie oraz istotne klinicznie krwawienie inne niż duże, występujące w głównym okresie leczenia (3 miesiące + 3 dni).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do grupy leczonej edoksabanem i grupy kontrolnej leczonej standardowo były porównywalne. Łącznie u 3 (2,1%) uczestników w grupie leczonej edoksabanem i 5 (3,5%) uczestników w grupie kontrolnej wystąpiło co najmniej 1

potwierdzone duże krwawienie i istotne klinicznie krwawienie inne niż duże w głównym okresie leczenia oraz w trakcie leczenia [HR (95% CI): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Edoksaban wchłania się i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu tabletek edoksabanu doustnie. Całkowita biodostępność wynosi około 62%. Pokarm zwiększa maksymalną ekspozycję na tabletki edoksabanu w różnym stopniu, ma to jednak minimalny wpływ na całkowitą ekspozycję. W badaniach ENGAGE AF-TIMI 48 i Hokusai-VTE oraz w badaniach skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży edoksaban był podawany niezależnie od posiłków. Edoksaban jest słabo rozpuszczalny w pH 6,0 lub wyższym. Jednoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej nie miało istotnego wpływu na ekspozycję na edoksaban.

W badaniu z udziałem 30 zdrowych uczestników średnie wartości AUC i C_{max} po podaniu 60 mg edoksabanu doustnie w postaci rozkruszonej tabletki wymieszanej z przecierem z jabłek lub za pomocą sondy nosowo-żołądkowej w postaci zawieszonej w wodzie były biorównoważne względem całej tabletki. Ze względu na przewidywalny, proporcjonalny do dawki, profil farmakokinetyczny edoksabanu uzyskane w tym badaniu wyniki dotyczące biodostępności mają prawdopodobnie zastosowanie do mniejszych dawek edoksabanu.

Dystrybucja

Dystrybucja jest dwufazowa. Objętość dystrybucji wynosi średnio 107 l (odchylenie standardowe 19,9 l).

Wiązanie z białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosi około 55%. Przy dawkowaniu raz na dobę nie występuje istotna klinicznie kumulacja edoksabanu (współczynnik kumulacji 1,14). Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 3 dni.

Metabolizm

Edoksaban występuje w osoczu głównie w postaci niezmienionej. Edoksaban jest metabolizowany przez hydrolizę (przy udziale karboksylestazy 1), sprzęganie lub utlenianie przez CYP3A4/5 (< 10%). Edoksaban ma trzy aktywne metabolity. Główny metabolit (M-4), powstający w wyniku hydrolizy, jest aktywny i osiąga mniej niż 10% ekspozycji związku macierzystego u zdrowych osób. Ekspozycja na inne metabolity jest niższa niż 5%. Edoksaban jest substratem transportera pompy lekowej glikoproteiny P (P-gp), nie jest jednak substratem dla transporterów, takich jak polipeptydowy transporter anionów organicznych OATP1B1, transporter anionów organicznych OAT1 lub OAT3 lub transporter kationów organicznych OCT2. Aktywny metabolit jest substratem dla OATP1B1.

Eliminacja

U zdrowych osób, klirens całkowity oszacowano na 22 ($\pm$ 3) l/h; 50% jest usuwane przez nerki (11 l/h). Klirens nerkowy stanowi około 35% podanej dawki. Metabolizm oraz wydzielanie do żółci / wydzielanie jelitowe stanowią pozostałą część klirensu. $T_{1/2}$ po podaniu doustnym wynosi 10 - 14 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

U zdrowych ochotników edoksaban wykazuje w przybliżeniu farmakokinetykę zależną od dawki w zakresie od 15 mg do 60 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w głównym badaniu III fazy dotyczącym niezastawkowego migotania przedsionków (badanie ENGAGE AF-TIMI 48), po uwzględnieniu czynności nerek oraz masy ciała, wykazała, że wiek nie miał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę edoksabanu.

Zaburzenia czynności nerek

Wartość AUC u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny > 50 - 80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 - 50 ml/min) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny < 30 ml/min, pacjent nie poddawany dializie) zaburzeniami czynności nerek była większa o odpowiednio 32%, 74% oraz 72%, w porównaniu do pacjentów z normalną czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek profil metabolitów jest zmieniony i powstaje większa ilość aktywnych metabolitów.

Istnieje liniowa zależność pomiędzy stężeniem edoksabanu w osoczu i aktywnością anty-Xa, niezależnie od czynności nerek.

U pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek poddawanych dializie otrzewnowej, całkowita ekspozycja była większa o 93% w porównaniu do zdrowych pacjentów.

Populacyjne modelowanie farmakokinetyczne wskazuje, że ekspozycja ulega w przybliżeniu podwojeniu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15 - 29 ml/min), w porównaniu do pacjentów z normalną czynnością nerek.

W Tabeli 14, poniżej, przedstawiono aktywność anty-Xa edoksabanu w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w poszczególnych wskazaniach.

Tabela 14: Aktywność anty-Xa edoksabanu w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny

Dawka edoksabanu	Klirens kreatyniny (ml/min)	Aktywność anty-Xa edoksabanu po podaniu (j.m./ml) ¹	Aktywność anty-Xa edoksabanu przed podaniem (j.m./ml) ²
Mediana [zakres 2,5 – 97,5%]			
Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej: niezastawkowe migotanie przedsionków			
30 mg raz na dobę	≥ 30 do ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg raz na dobę*	> 50 do ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	> 70 do ≤ 90	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	> 90 do ≤ 110	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	> 110 do ≤ 130	3,16 [0,28 – 6,71]	0,41 [0,15 – 1,51]
	> 130	2,76 [0,12 – 6,10]	0,45 [0,00 – 3,10]
Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej i zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ŻChZZ)			
30 mg raz na dobę	≥ 30 do ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg raz na dobę*	> 50 do ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	> 70 do ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	> 90 do ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	> 110 do ≤ 130	2,64 [0,13 – 5,57]	0,17 [0,00 – 1,86]
	> 130	2,39 [0,10 – 4,92]	0,13 [0,00 – 2,43]

* Zmniejszenie dawki do 30 mg, jeśli masa ciała ≤ 60 kg lub stosowane są jednocześnie niektóre inhibitory P-gp

¹ Wartość po podaniu jest odpowiednikiem C_{max} (próbki były pobierane po upływie 1-3 godzin od podania edoksabanu)

² Wartość przed podaniem jest odpowiednikiem C_{min}

Pomimo że leczenie edoksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania, działanie przeciwwzakrzepowe może być ocenione za pomocą skalibrowanego, ilościowego testu anty-Xa, co może być przydatne w szczególnych sytuacjach, gdy informacja o ekspozycji na edoksaban może ułatwić decyzję kliniczną, np. w przypadku przedawkowania, czy ratującego życie zabiegu chirurgicznego (patrz również punkt 4.4).

4-godzinna hemodializa zmniejsza całkowitą ekspozycję na edoksaban o mniej niż 9%.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wykazują podobną farmakokinetykę oraz farmakodynamikę do pacjentów ze sparowanej grupy kontrolnej. Nie przeprowadzono badań edoksabanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Płeć

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w głównym badaniu III fazy dotyczącym niezastawkowego migotania przedsionków (badanie ENGAGE AF-TIMI 48), po uwzględnieniu masy ciała, wykazała, że płeć nie miała istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę edoksabanu.

Pochodzenie etniczne

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 wykazała, że maksymalna oraz całkowita ekspozycja u pacjentów rasy azjatyckiej jest porównywalna do obserwowanej u pacjentów rasy innej niż azjatycka.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne edoksabanu oceniono u 208 uczestników w populacji dzieci i młodzieży w trzech badaniach klinicznych (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE oraz badaniu farmakokinetyki i farmakodynamiki z użyciem pojedynczej dawki) za pomocą populacyjnego modelu farmakokinetycznego (PopPK). W analizie PopPK uwzględniono dane farmakokinetyczne 141 uczestników w populacji dzieci i młodzieży włączonych do badania Hokusai VTE PEDIATRICS oraz ENNOBLE-ATE. Ekspozycja na edoksaban u dzieci i młodzieży była zwykle w zakresie ekspozycji obserwowanych u dorosłych pacjentów, ale u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat ekspozycja była zmniejszona o 20-30% w porównaniu do dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali edoksaban w tabletkach 60 mg. W badaniu Hokusai VTE PEDIATRICS oraz ENNOBLE-ATE zaobserwowana średnia geometryczna najmniejszej ekspozycji na edoksaban u dzieci i młodzieży wynosiła 7,8 ng/ml u uczestników w wieku od 0 do <6 miesięcy (N = 9), 8,6 ng/ml u uczestników w wieku od 6 miesięcy do <2 lat (N = 19), 7,4 ng/ml u uczestników w wieku od 2 do <6 lat (N = 36), 13,7 ng/ml u uczestników w wieku od 6 do <12 lat (N = 38) oraz 10,8 ng/ml u uczestników w wieku od 12 do <18 lat (N = 39).

Masa ciała

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w badaniu dotyczącym niezastawkowego migotania przedsionków (badanie ENGAGE AF-TIMI 48), wykazała, że C_{max} oraz wartość AUC u pacjentów z medianą małej masy ciała (55 kg) były podwyższone o odpowiednio 40% i 13%, w porównaniu do pacjentów z medianą dużej masy ciała (84 kg). W badaniu klinicznym 3 fazy (zarówno we wskazaniu dotyczącym niezastawkowego migotania przedsionków, jak i ŻChZZ), u pacjentów o masie ciała ≤ 60 kg zmniejszono dawkę edoksabanu o 50% i obserwowano taką samą skuteczność oraz mniejszą ilość krwawień w porównaniu do warfaryny.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

U dorosłych pacjentów wartości PT, INR, APTT oraz anty-Xa są w liniowej zależności od stężenia edoksabanu. U dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18 lat także obserwowano liniową zależność między aktywnością anty-Xa a stężeniem edoksabanu w osoczu. Ogółem zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18 lat i u dorosłych pacjentów z ŻChZZ były podobne. Jednak zróżnicowanie danych farmakodynamicznych powodowało dużą niepewność w ocenie tej zależności.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz fototoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Większe dawki edoksabanu powodowały krwotoki z pochwy u szczurów i królików, nie miały jednak wpływu na zdolność reprodukcyjną dorosłych szczurów.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic.

W badaniach dotyczących reprodukcji u zwierząt, u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania zmian w obrębie pęcherzyka żółciowego przy stosowaniu dawki 200 mg/kg. Dawka ta jest około 65 razy większa niż maksymalna dawka zalecana do stosowania u ludzi (60 mg/dobę), w oparciu o przeliczenie uwzględniające całkowitą powierzchnię ciała w mg/m². Zwiększenie częstości poronień poimplantacyjnych występowało u szczurów przy stosowaniu dawki 300 mg/kg/dobę (dawka około 49 razy większa niż maksymalna dawka do stosowania u ludzi) oraz u królików podczas stosowania dawki 200 mg/kg/dobę (dawka około 65 razy większa niż maksymalna dawka do stosowania u ludzi).

Edoksaban przenikał do mleka szczurzego.

Ocena ryzyka dla środowiska

Substancja czynna, edoksabanu tosyłan, jest trwała w środowisku (instrukcja dotycząca usuwania pozostałości produktu, patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)
Skrobia żelowana
Krospowidon (E1202)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Hypromeloza (E464)
Makrogol (8000)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Wosk Carnauba

Roteas 15 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Roteas 30 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Roteas 60 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roteas 15 mg tabletki powlekane

Blistry PVC/aluminium w pudełkach tekturowych zawierających 10 tabletek powlekanych.
Perforowany blister podzielony na dawki pojedyncze PVC/Aluminium w pudełkach tekturowych zawierających 10 x 1 tabletka powlekana.

Roteas 30 mg tabletki powlekane

Blistry PVC/aluminium w pudełkach tekturowych zawierających 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek powlekanych.
Perforowany blister podzielony na dawki pojedyncze PVC/aluminium w pudełkach tekturowych zawierających 10 x 1, 50 x 1 oraz 100 x 1 tabletka powlekana.
Butelki z HDPE z zakrętką z PP zawierające 90 tabletek powlekanych.

Roteas 60 mg tabletki powlekane

Blistry PVC/aluminium w pudełkach tekturowych zawierających 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek powlekanych.
Perforowany blister podzielony na dawki pojedyncze PVC/aluminium w pudełkach tekturowych zawierających 10 x 1, 50 x 1 oraz 100 x 1 tabletka powlekana.
Butelki z HDPE z zakrętką z PP zawierające 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roteas 15 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg tabletki powlekane

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

Roteas 60 mg tabletki powlekane

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 grudnia 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu Roteas do obrotu w każdym z krajów członkowskich, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany uzgodnić treść oraz format programu edukacyjnego, w tym media komunikacyjne, sposoby dystrybucji oraz wszelkie pozostałe aspekty programu z właściwymi organami krajowymi.

Celem programu edukacyjnego jest zmniejszenie ryzyka ciężkich krwawień oraz krwotoków u pacjentów leczonych produktem Roteas, poprzez upewnienie się, że lekarz zlecający leczenie jest świadomy ryzyka oraz zapewnienie wsparcia we właściwej selekcji pacjentów, prawidłowym dawkowaniu, jak również w zarządzaniu ryzykiem.

Celem programu jest również upewnienie się, że lekarze zlecający leczenie produktem Roteas są świadomi istnienia karty ostrzeżeń dla pacjenta oraz faktu, że kartę należy przekazać i omówić ze wszystkimi pacjentami leczonymi produktem Roteas.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym z krajów członkowskich, w którym produkt Roteas jest dopuszczony do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego, wobec których przewiduje się, że będą miały kontakt z produktem Roteas, otrzymają następujące materiały edukacyjne:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL)
- informator dla zlecających leczenie
- kartę ostrzeżeń dla pacjenta

Informator dla zlecających leczenie powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Odpowiednie informacje na temat ryzyka krwawienia
- Szczegóły dotyczące grup pacjentów o potencjalnie podwyższonym ryzyku krwawienia
- Przeciwwskazania
- Zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania w grupach pacjentów o podwyższonym ryzyku, w tym u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, małą masą ciała oraz stosujących jednocześnie niektóre inhibitory P-gp
- Wskazówki dotyczące zmiany leczenia z produktu Roteas lub na produkt Roteas
- Wskazówki dotyczące zabiegów chirurgicznych lub inwazyjnych procedur oraz tymczasowego przerwania leczenia
- Postępowanie w przypadku przedawkowania oraz krwotoku
- Zastosowanie testów krzepnięcia oraz interpretacja ich wyników
- Informacja o obowiązku zapewnienia karty ostrzeżeń dla pacjenta wszystkim pacjentom oraz udzielenia porad dotyczących:
 - Objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia oraz kiedy należy zgłosić się do lekarza
 - Istotności stosowania się do zaleceń związanych z leczeniem
 - Konieczności posiadania przy sobie karty ostrzeżeń dla pacjenta przez cały czas
 - Konieczności powiadomienia fachowego personelu medycznego o stosowaniu produktu Roteas w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub inwazyjnej procedury

Karta ostrzeżeń dla pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

- Objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia oraz kiedy należy zgłosić się do lekarza
- Istotność stosowania się do zaleceń związanych z leczeniem
- Konieczność posiadania przy sobie karty ostrzeżeń dla pacjenta przez cały czas
- Konieczność powiadomienia fachowego personelu medycznego o stosowaniu produktu Roteas w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub inwazyjnej procedury

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DAWKI 15 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Roteas 15 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg edoksabanu (w postaci tosylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1152/001 10 tabletek powlekanych
EU/1/16/1152/002 10 x 1 tabletka powlekana

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Roteas 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 10 TABLETEK POWLEKANYCH 15 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Roteas 15 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Berlin-Chemie (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PODZIELONY NA DAWKI POJEDYNCZE ZAWIERAJĄCY 10 x 1 TABLETKA POWLEKANA 15 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Roteas 15 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Berlin-Chemie (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DAWKI 30 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Roteas 30 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg edoksabanu (w postaci tosylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletka powlekana
50 x 1 tabletka powlekana
100 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Roteas 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 10 TABLETEK POWLEKANYCH 30 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Roteas 30 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Berlin-Chemie (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 14 TABLETEK POWLEKANYCH 30 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Roteas 30 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Berlin-Chemie (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PODZIELONY NA DAWKI POJEDYNCZE ZAWIERAJĄCY 10 x 1 TABLETKA POWLEKANA 30 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Roteas 30 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Berlin-Chemie (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA BUTELKI Z HDPE DAWKI 30 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Roteas 30 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg edoksabanu (w postaci tosyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1152/029 90 tabletek powlekanych (butelka z HDPE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę. (dotyczy tylko etykiety butelki)

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Roteas 30 mg (dotyczy tylko pudełka tekturowego, nie dotyczy etykiety butelki)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. (dotyczy tylko pudełka tekturowego, nie dotyczy etykiety butelki)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC (dotyczy tylko pudełka tekturowego, nie dotyczy etykiety butelki)
SN (dotyczy tylko pudełka tekturowego, nie dotyczy etykiety butelki)
NN (dotyczy tylko pudełka tekturowego, nie dotyczy etykiety butelki)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DAWKI 60 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Roteas 60 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 60 mg edoksabanu (w postaci tosylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletka powlekana
50 x 1 tabletka powlekana
100 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Roteas 60 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 10 TABLETEK POWLEKANYCH 60 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Roteas 60 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Berlin-Chemie (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 14 TABLETEK POWLEKANYCH 60 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Roteas 60 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Berlin-Chemie (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PODZIELONY NA DAWKI POJEDYNCZE ZAWIERAJĄCY 10 x 1 TABLETKA POWLEKANA 60 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Roteas 60 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Berlin-Chemie (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA BUTELKI Z HDPE DAWKI 60 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Roteas 60 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 60 mg edoksabanu (w postaci tosyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1152/030 90 tabletek powlekanych (butelka z HDPE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę. (dotyczy tylko etykiety butelki)

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Roteas 60 mg (dotyczy tylko pudełka tekturowego, nie dotyczy etykiety butelki)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. (dotyczy tylko pudełka tekturowego, nie dotyczy etykiety butelki)

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC (dotyczy tylko pudełka tekturowego, nie dotyczy etykiety butelki)
SN (dotyczy tylko pudełka tekturowego, nie dotyczy etykiety butelki)
NN (dotyczy tylko pudełka tekturowego, nie dotyczy etykiety butelki)

KARTA OSTRZEŻEŃ DLA PACJENTA

KARTA OSTRZEŻEŃ DLA PACJENTA

Roteas

tabletki powlekane
edoksaban

Kartę należy mieć przy sobie przez cały czas.

Przed rozpoczęciem nowego leczenia oraz przed każdym zabiegiem kartę należy pokazać lekarzowi, farmaceutce, chirurgowi lub dentyście.

INFORMACJE O PACJENCIE

Imię i nazwisko pacjenta:

Data urodzenia:

W razie zagrożenia proszę o kontakt z:

Imię i nazwisko:

Numer telefonu:

INFORMACJE DOTYCZĄCE LECZENIA

(Do uzupełnienia przez lekarza)

Lek Roteas został przepisany w dawce dobowej podawanej raz dziennie: mg

Początek leczenia: / (mm/rr)

Grupa krwi:

Inne leki/choroby:

INFORMACJE O LEKARZU PRZEPISUJĄCYM

W celu uzyskania dalszych informacji lub w sytuacji zagrożenia, należy skontaktować się z:

Imię i nazwisko lekarza:

Numer telefonu, pieczęć:

Podpis lekarza:

INFORMACJE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO

- Lek Roteas jest doustnym lekiem przeciwzakrzepowym, inhibitorem czynnika Xa.
- Jeśli niezbędne jest przeprowadzenie inwazyjnej procedury, należy przerwać przyjmowanie leku Roteas przynajmniej 24 godziny wcześniej i zastosować odpowiednie środki ostrożności.
- Lek Roteas może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia istotnego klinicznie krwawienia, należy natychmiast przerwać leczenie.

- Testy krzepnięcia, takie jak międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), czas protrombinowy (PT) lub czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) nie pozwalają na określenie aktywności leku Roteas. Skalibrowany test anty-Xa może być pomocny w podjęciu decyzji klinicznej.

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) w celu uzyskania dodatkowych informacji.

Berlin-Chemie [LOGO]

INFORMACJE NA TEMAT LECZENIA

Lek przeciwzakrzepowy Roteas został przepisany w celu rozrzedzenia krwi i zapobiegania zakrzepom krwi. Ważne jest, aby przyjmować lek w sposób wskazany przez lekarza.

- Jeśli pacjent pominie dawkę, należy przyjąć ją natychmiast, a następnego dnia kontynuować leczenie bez zmian - nie należy przyjmować podwójnej przepisanej dawki w ciągu jednego dnia.
- Nie należy rozpoczynać przyjmowania innych leków (w tym leków dostępnych bez recepty) bez porozumienia z lekarzem.
- Nie należy przerywać przyjmowania leku Roteas bez porozumienia z lekarzem, ponieważ może to zwiększyć ryzyko powstania zakrzepów krwi.
- Należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta, dołączonej do każdego opakowania leku Roteas.

KIEDY NALEŻY ZWRÓCIĆ SIĘ PO POMOC LEKARSKĄ

RYZIKO KRWAWIENIA

Przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak lek Roteas, może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia. Dlatego ważne jest, aby pacjent znał możliwe objawy krwawienia i **natychmiast** zwrócił się do lekarza, jeśli wystąpi jakikolwiek spośród wymienionych objawów:

- wybroczyny lub krwawienie pod skórą
- krew w moczu
- odpływ krwi w kaszlu
- wymiotowanie krwią lub wymiociny wyglądem przypominające fusy po kawie
- krwawienia z nosa lub skaleczenia, jeśli krwawienie nie ustępuje przez dłuższy czas
- smoliste stolce
- zawroty głowy lub nagły ból głowy
- niewyjaśnione zmęczenie
- nietypowe krwawienie z pochwy, w tym nasilone lub przedłużone krwawienie miesięczne

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek nietypowe objawy, należy zwrócić się do lekarza.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Roteas 15 mg tabletki powlekane
Roteas 30 mg tabletki powlekane
Roteas 60 mg tabletki powlekane
edoksaban

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Roteas i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Roteas
3. Jak przyjmować lek Roteas
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Roteas
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Roteas i w jakim celu się go stosuje

Lek Roteas zawiera substancję czynną edoksaban i należy do grupy tzw. leków przeciwzakrzepowych. Lek ten pomaga zapobiegać powstawaniu zakrzepów krwi. Lek działa przez blokowanie aktywności czynnika Xa, który jest ważnym czynnikiem krzepnięcia krwi.

Lek Roteas jest stosowany u dorosłych:

- **w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi w mózgu (udar) oraz w innych naczyniach krwionośnych w organizmie**, jeśli u pacjenta stwierdzono zaburzenia rytmu serca nazywane niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz występowanie co najmniej jednego, dodatkowego czynnika ryzyka, takiego jak niewydolność serca, przebyty udar lub wysokie ciśnienie tętnicze;
- **w leczeniu zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) oraz w naczyniach krwionośnych płuc (zatorowość płucna)**, a także w **zapobieganiu ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi** w naczyniach krwionośnych kończyn dolnych i (lub) płuc.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Roteas

Kiedy nie przyjmować leku Roteas

- jeśli pacjent ma uczulenie na edoksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje czynne krwawienie;
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan prowadzące do zwiększonego ryzyka dużego krwawienia (np. wrzód żołądka, uraz lub krwawienie do mózgu, lub ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oczu);
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające krzepnięciu krwi (np. warfaryna, dabigatran, rywaroksaban, apiksaban lub heparyna), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyłę lub tętnicy;

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia;
- jeśli pacjent ma niekontrolowane, wysokie ciśnienie tętnicze;
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Roteas należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta, z powodu jakiegokolwiek spośród wymienionych stanów, występuje zwiększone ryzyko krwawienia:
 - krańcowa niewydolność nerek lub gdy pacjent jest dializowany;
 - ciężka choroba wątroby;
 - zaburzenia krzepnięcia krwi;
 - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia);
 - niedawne krwawienie w mózgu (krwawienie śródczaszkowe lub śródmózgowe);
 - problemy z naczyniami krwionośnymi w mózgu lub rdzeniu kręgowym;
- jeśli pacjent ma mechaniczną zastawkę serca.

Lek Roteas w dawce 15 mg jest przeznaczony do stosowania wyłącznie podczas zmiany leczenia z leku Roteas w dawce 30 mg na antagonistę witaminy K (np. warfarynę) (patrz punkt 3 Jak przyjmować lek Roteas).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Roteas:

- Jeśli u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko zakrzepów), pacjent powinien powiadomić o tym lekarza, który podejmie decyzję o ewentualnej zmianie leczenia.

Jeśli pacjent musi być poddany operacji:

- Trzeba bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia leku Roteas w ściśle określonym czasie przed operacją lub po operacji. Jeśli jest to możliwe, należy przerwać stosowanie leku Roteas przynajmniej 24 godziny przed operacją. Lekarz zdecyduje, kiedy wznowić przyjmowanie leku Roteas.
W sytuacjach zagrożenia lekarz pomoże w ustaleniu odpowiednich działań dotyczących stosowania leku Roteas.

Dzieci i młodzież

Lek Roteas nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

Lek Roteas a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jeśli pacjent stosuje jakikolwiek z poniższych leków:

- niektóre leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (np. ketokonazol);
- leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. dronedaron, chinidyna, werapamil);
- inne leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (np. heparyna, kłopidogrel lub antagoniści witaminy K, w tym warfaryna, acenokumarol, fenpropakumon lub dabigatran, rywaroksaban, apiksaban);
- antybiotyki (np. erytromycyna, klarytromycyna);
- leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu (np. cyklosporyna);
- leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy);
- leki przeciwdepresyjne zwane selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny lub inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i norepinefryny.

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z powyższych leków, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem przyjmowania leku Roteas, ponieważ leki te mogą nasilać działanie leku Roteas i zwiększać ryzyko wystąpienia niespodziewanych krwawień. Lekarz zdecyduje, czy zastosować lek Roteas oraz czy pacjenta należy poddać obserwacji.

Jeśli pacjent stosuje jakikolwiek z poniższych leków:

- niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital)
- ziele dziurawca zwyczajnego, lek ziołowy stosowany w leczeniu lęku i łagodnej depresji
- ryfampicynę, która należy do grupy antybiotyków.

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z powyższych leków, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem przyjmowania leku Roteas, ponieważ działanie leku Roteas może ulec osłabieniu. Lekarz zdecyduje, czy zastosować lek Roteas oraz czy pacjenta należy poddać obserwacji.

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować leku Roteas, jeśli pacjentka jest w ciąży lub jeśli karmi piersią. Jeżeli istnieje ryzyko, że pacjentka może zajść w ciążę, należy w czasie przyjmowania leku Roteas zastosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli w czasie stosowania tego leku pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który zdecyduje o dalszym leczeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Roteas nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak przyjmować lek Roteas

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile tabletek należy zażyć

Zalecana dawka to jedna tabletka **60 mg** raz na dobę:

- **Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek**, dawka może zostać zmniejszona przez lekarza do jednej tabletki **30 mg** raz na dobę.
- **Jeśli masa ciała pacjenta wynosi 60 kg lub mniej**, zalecana dawka to jedna tabletka **30 mg** raz na dobę.
- **Jeśli pacjent przyjmuje z przepisu lekarza leki znane jako inhibitory P-gp:** cyklosporynę, dronedaron, erytromycynę lub ketokonazol, zalecana dawka to jedna tabletka **30 mg** raz na dobę.

Jak przyjmować tabletkę

Tabletkę należy połknąć w całości, najlepiej popijając wodą.

Lek Roteas może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

Jeśli pacjent ma trudności z połknięciem całej tabletki, powinien porozmawiać z lekarzem o innych sposobach przyjmowania leku Roteas. Bezpośrednio przed przyjęciem tabletkę można rozkruszyć i wymieszać z wodą lub przecierem z jabłek. W razie konieczności lekarz może także podać pacjentowi rozkruszoną tabletkę leku Roteas przez sondę zakładaną przez nos (sondę nosowo-żołądkową) lub do żołądka (sondę żołądkową).

Lekarz może zmienić leczenie przeciwzakrzepowe pacjenta:

Zmiana z antagonisty witaminy K (np. warfaryna) na lek Roteas

Przerwać przyjmowanie antagonisty witaminy K (np. warfaryna). Lekarz zleci wykonanie badania krwi i powie pacjentowi, kiedy rozpocząć przyjmowanie leku Roteas.

Zmiana z doustnego leku przeciwzakrzepowego innego niż antagonistą witaminy K (dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban) na lek Roteas

Przerwać przyjmowanie poprzedniego leku (np. dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu) i rozpocząć przyjmowanie leku Roteas w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki.

Zmiana z leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo (np. heparyna) na lek Roteas

Przerwać przyjmowanie leku przeciwzakrzepowego (np. heparyny) i rozpocząć stosowanie leku Roteas w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki.

Zmiana z leku Roteas na antagonistę witaminy K (np. warfaryna)

Jeśli pacjent przyjmuje obecnie lek Roteas w dawce 60 mg:

Lekarz zaleci pacjentowi zmniejszenie dawki leku Roteas do jednej tabletki 30 mg raz na dobę oraz jednocześnie przyjmowanie antagonisty witaminy K (np. warfaryny). Lekarz zleci wykonanie badania krwi i powie pacjentowi, kiedy przerwać przyjmowanie leku Roteas.

Jeśli pacjent przyjmuje obecnie lek Roteas w dawce 30 mg (dawka zmniejszona):

Lekarz zaleci pacjentowi zmniejszenie dawki leku Roteas do jednej tabletki 15 mg raz na dobę oraz jednocześnie przyjmowanie antagonisty witaminy K (np. warfaryny). Lekarz zleci wykonanie badania krwi i powie pacjentowi, kiedy przerwać przyjmowanie leku Roteas.

Zmiana z leku Roteas na lek przeciwzakrzepowy inny niż antagonistą witaminy K (dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban)

Przerwać przyjmowanie leku Roteas i rozpocząć przyjmowanie leku przeciwzakrzepowego innego niż antagonistą witaminy K (np. dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban) w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki leku Roteas.

Zmiana z leku Roteas na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (np. heparyna)

Przerwać przyjmowanie leku Roteas i rozpocząć przyjmowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo (np. heparyna) w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki leku Roteas.

Pacjenci poddawani kardiowersji:

Jeśli nieprawidłowe bicie serca pacjenta musi zostać przywrócone do normy za pomocą procedury o nazwie kardiowersja, lek Roteas należy przyjąć o porze zalecanej przez lekarza w celu zapobiegnięcia tworzeniu się zakrzepów krwi w mózgu i innych naczyniach krwionośnych w organizmie.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Roteas

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o przyjęciu zbyt dużej ilości tabletek leku Roteas.

Jeśli pacjent przyjął większą ilość leku Roteas, niż zostało to zalecone, możliwe jest zwiększenie ryzyka krwawienia.

Pominięcie zastosowania leku Roteas

Należy jak najszybciej przyjąć tabletkę, a następnego dnia kontynuować przyjmowanie raz na dobę, zgodnie z zaleceniami. Nie należy stosować tego samego dnia dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Roteas

Nie wolno przerywać stosowania leku Roteas bez uprzedniego porozumienia z lekarzem, ponieważ lek Roteas leczy i zapobiega poważnym chorobom.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jak inne leki o podobnym działaniu (leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi), lek Roteas może powodować krwawienie, które potencjalnie może zagrażać życiu. Nie zawsze będą to oczywiste czy widoczne oznaki krwawienia.

Jeśli u pacjenta wystąpi jakiegokolwiek krwawienie, które nie ustaje samoistnie lub występują objawy nasilonego krwawienia (nietypowe osłabienie, zmęczenie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub wystąpienie obrzęku o niewyjaśnionej przyczynie) należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Lekarz może zdecydować o konieczności bardzo dokładnej obserwacji pacjenta lub zmianie sposobu leczenia.

Lista możliwych działań niepożądanych:

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- ból brzucha;
- nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby;
- krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne;
- niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek);
- krwawienie z nosa;
- krwawienie z pochwy;
- wysypka;
- krwawienie w jelicie;
- krwawienie z ust i (lub) gardła;
- krew w moczu;
- krwawienie pourazowe (po nakłuciu);
- krwawienie w żołądku;
- zawroty głowy;
- nudności;
- ból głowy;
- świąd.

Niezbyt często (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- krwawienie w oku;
- krwawienie z rany pooperacyjnej po zabiegu chirurgicznym;
- odpływ krwi podczas kaszlu;
- krwawienie w mózgu;
- inne rodzaje krwawienia;
- zmniejszona liczba płytek krwi (co może wpływać na krzepnięcie);
- reakcja alergiczna;
- pokrzywka.

Rzadko (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 1 000)

- krwawienie w mięśniach;

- krwawienie w stawach;
- krwawienie w brzuchu;
- krwawienie w sercu;
- krwawienie wewnątrz czaszki;
- krwawienie po zabiegu chirurgicznym;
- wstrząs alergiczny;
- obrzęk dowolnej części ciała w wyniku reakcji alergicznej.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- krwawienie w nerkach, czasami z obecnością krwi w moczu, prowadzące do zaburzenia prawidłowej czynności nerek (nefropatia związana z antykoagulantami).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Roteas

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym po: Termin ważności (EXP) i każdym blisterze lub butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Roteas

- Substancją czynną jest edoksaban (w postaci tosyłanu).

Roteas 15 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 15 mg edoksabanu (w postaci tosyłanu).

Roteas 30 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 30 mg edoksabanu (w postaci tosyłanu).

Roteas 60 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 60 mg edoksabanu (w postaci tosyłanu).

- Pozostałe składniki to:

Roteas 15 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki: mannitol (E421), skrobia żelowana, krospowidon (E1202), hydroksypropyloceluloza (E463), magnezu stearynian (E470b).

Otoczka: hypromeloza (E464), makrogol (8000), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), воск Carnauba, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172).

Roteas 30 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki: mannitol (E421), skrobia żelowana, krospowidon (E1202), hydroksypropyloceluloza (E463), magnezu stearynian (E470b).

Otoczka: hypromeloza (E464), makrogol (8000), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), воск Carnauba, żelaza tlenek czerwony (E172).

Roteas 60 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki: mannitol (E421), skrobia żelowana, krospowidon (E1202), hydroksypropyloceluloza (E463), magnezu stearynian (E470b).

Otoczka: hypromeloza (E464), makrogol (8000), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), воск Carnauba, żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Roteas i co zawiera opakowanie

Roteas 15 mg to pomarańczowe, zaokrąglone tabletki powlekane (6,7 mm średnicy) z wytłoczonym „DSC L15” po jednej stronie.

Pakowane są w blistry w pudełkach tekturowych po 10 tabletek powlekanych lub w blistry podzielone na dawki pojedyncze w pudełkach tekturowych po 10 x 1 tabletki powlekane.

Roteas 30 mg to różowe, zaokrąglone tabletki powlekane (8,5 mm średnicy) z wytłoczonym „DSC L30” po jednej stronie.

Pakowane są w blistry w pudełkach tekturowych po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych lub w blistry podzielone na dawki pojedyncze w pudełkach tekturowych po 10 x 1, 50 x 1 lub 100 x 1 tabletki powlekane bądź w butelki zawierające 90 tabletek powlekanych.

Roteas 60 mg to żółte, zaokrąglone tabletki powlekane (10,5 mm średnicy) z wytłoczonym „DSC L60” po jednej stronie.

Pakowane są w blistry w pudełkach tekturowych po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych lub w blistry podzielone na dawki pojedyncze w pudełkach tekturowych po 10 x 1, 50 x 1 lub 100 x 1 tabletki powlekane bądź w butelki zawierające 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

Wytwórca

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.