**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Roteas 15 mg filmom obložene tablete
Roteas 30 mg filmom obložene tablete
Roteas 60 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Roteas 15 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 15 mg sadrži 15 mg edoksabana (u obliku edoksabantosilata).

Roteas 30 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 30 mg sadrži 30 mg edoksabana (u obliku edoksabantosilata).

Roteas 60 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 60 mg sadrži 60 mg edoksabana (u obliku edoksabantosilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Roteas 15 mg filmom obložene tablete

Narančaste, okrugle filmom obložene tablete (6,7 mm u promjeru) s utisnutom oznakom „DSC L15“.

Roteas 30 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, okrugle filmom obložene tablete (8,5 mm u promjeru) s utisnutom oznakom „DSC L30“.

Roteas 60 mg filmom obložene tablete

Žute, okrugle filmom obložene tablete (10,5 mm u promjeru) s utisnutom oznakom „DSC L60“.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Roteas je indiciran za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija (engl. *nonvalvular atrial fibrillation*, NVAF) s jednim ili više čimbenika rizika, kao što su kongestivno zatajenje srca, hipertenzija, dob ≥ 75 godina, šećerna bolest, pretrpljeni moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA).

Roteas je indiciran za liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevenciju ponavljajućih DVT-a i PE-a u odraslih (vidjeti dio 4.4 za hemodinamski nestabilne bolesnike s PE-om).

## 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

*Prevencija moždanog udara i sistemske embolije*
Preporučena doza je 60 mg edoksabana jedanput na dan.
Terapija edoksabanom u bolesnika s NVAF-om mora biti dugotrajna.

*Liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a (VTE)*
Preporučena doza je 60 mg edoksabana jedanput na dan nakon početne primjene parenteralnog antikoagulansa tijekom najmanje 5 dana (vidjeti dio 5.1). Edoksaban se ne smije primijeniti istodobno s početnim parenteralnim antikoagulansom.
Trajanje terapije za liječenje DVT-a i PE-a (venske tromboembolije, VTE) te prevencije ponavljajućeg VTE-a treba biti prilagođeno pojedinom bolesniku nakon pažljive procjene koristi od liječenja u odnosu na rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4). Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) treba temeljiti na prolaznim čimbenicima rizika (npr. nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija), dok dulje trajanje treba temeljiti na trajnim čimbenicima rizika ili idiopatskim DVT-ima ili PE-ima.

Za NVAF i VTE preporučena doza je 30 mg edoksabana jedanput na dan u bolesnika s jednim ili više sljedećih kliničkih čimbenika:
- umjereno ili teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) 15 – 50 ml/min)
- niska tjelesna težina ≤ 60 kg
- istodobna primjena sljedećih inhibitora P-glikoproteina (P-gp): ciklosporina, dronedarona, eritromicina i ketokonazola.

**Tablica 1: Sažeti prikaz doziranja kod NVAF-a i VTE-a (DVT i PE)**

| **Kratke smjernice za doziranje** | | |
|---|---|---|
| Preporučena doza | | 60 mg edoksabana jedanput na dan |
| Preporučena doza za bolesnike s jednim ili više od sljedećih kliničkih čimbenika: | | |
| Oštećenje funkcije bubrega | *umjereno ili teško (CrCl 15 – 50 ml/min)* | 30 mg edoksabana jedanput na dan |
| Niska tjelesna težina | *≤ 60 kg* | |
| Inhibitori P-gp-a | *ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol* | |

*Propuštena doza*
Ako se propusti doza edoksabana, dozu je potrebno uzeti odmah i zatim nastaviti sljedećeg dana s uzimanjem jedanput na dan, kako je preporučeno. Bolesnik ne smije uzeti dvostruko veću dozu od propisane istog dana da bi nadoknadio propuštenu dozu.

*Zamjena edoksabana drugim lijekom i obrnuto*
U bolesnika s NVAF-om i VTE-om važno je nastaviti s antikoagulacijskom terapijom. Mogu postojati situacije koje zahtijevaju promjenu antikoagulacijske terapije (tablica 2).

**Tablica 2: Zamjena antikoagulansa u bolesnika s NVAF-om i VTE-om (DVT i PE)**

| **Zamjena antikoagulansa edoksabanom** | | |
|---|---|---|
| **zamjena lijeka** | **lijekom** | **Preporuka** |
| Antagonist vitamina K (AVK) | Edoksaban | Prekinite primjenu AVK-a i započnite s primjenom edoksabana kad međunarodni normalizirani omjer (INR) bude ≤ 2,5. |
| Oralni antikoagulans koji nije AVK<br>• dabigatran<br>• rivaroksaban<br>• apiksaban | Edoksaban | Prekinite primjenu dabigatrana, rivaroksabana ili apiksabana i započnite s primjenom edoksabana u vrijeme sljedeće doze oralnog antikoagulansa (vidjeti dio 5.1). |
| Parenteralni antikoagulansi | Edoksaban | Ovi se lijekovi ne smiju primjenjivati istodobno.<br>Supkutani antikoagulans (tj. niskomolekularni heparin (LMWH), fondaparinuks):<br>Prekinite primjenu supkutanog antikoagulansa i započnite s primjenom edoksabana kad bi prema rasporedu bilo vrijeme za sljedeću dozu supkutanog antikoagulansa. |
| | | Intravenski nefrakcionirani heparin (UFH):<br>Prekinite infuziju i započnite s primjenom edoksabana nakon 4 sata. |

| Zamjena edoksabana drugim antikoagulansom | | |
|---|---|---|
| **zamjena lijeka** | **lijekom** | **Preporuka** |
| Edoksaban | AVK | Postoji mogućnost neodgovarajuće antikoagulacije tijekom prelaska s edoksabana na AVK. Tijekom svakog prelaska na neki drugi antikoagulans potrebno je osigurati neprekidnu odgovarajuću antikoagulaciju.<br><br>*Mogućnost oralne primjene:* U bolesnika koji trenutno uzimaju dozu od 60 mg primijenite edoksaban u dozi od 30 mg jedanput na dan zajedno s odgovarajućom dozom AVK-a.<br><br>U bolesnika koji trenutno uzimaju dozu od 30 mg (zbog jednog ili više sljedećih kliničkih čimbenika: umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl 15 – 50 ml/min), niska tjelesna težina ili primjena određenih inhibitora P-gp-a) primijenite edoksaban u dozi od 15 mg jedanput na dan zajedno s odgovarajućom dozom AVK-a.<br><br>Bolesnici ne smiju uzeti udarnu dozu AVK-a da bi brzo postigli stabilni INR između 2 i 3. Preporučuje se uzeti u obzir dozu održavanja AVK-a i je li bolesnik prethodno uzimao AVK ili primijeniti valjani algoritam liječenja AVK-om ovisno o INR-u sukladno lokalnoj praksi.<br><br>Nakon što se postigne INR ≥ 2,0, primjenu edoksabana treba prekinuti. Kod većine bi se bolesnika (85%) trebao postići INR ≥ 2,0 unutar 14 dana od istodobne primjene edoksabana i AVK-a. Nakon 14 dana, preporučuje se prekinuti primjenu edoksabana i nastaviti titrirati AVK da bi se postigao INR između 2,0 i 3,0.<br><br>Tijekom prvih 14 dana istodobne terapije, preporučuje se izmjeriti INR najmanje 3 puta neposredno prije uzimanja dnevne doze edoksabana, kako bi se minimalizirao utjecaj edoksabana na mjerenje INR-a. Istodobno primijenjeni edoksaban i AVK mogu povećati INR nakon primjene doze edoksabana i do 46%.<br><br>*Mogućnost parenteralne primjene:* Prekinite primjenu edoksabana i primijenite parenteralni antikoagulans i AVK kad bi prema rasporedu bilo vrijeme za sljedeću dozu edoksabana. Jednom kad se postigne stabilan INR od ≥ 2,0, primjenu parenteralnog antikoagulansa treba prekinuti i nastaviti s primjenom AVK-a. |
| Edoksaban | Oralni antikoagulans koji nije AVK | Prekinite primjenu edoksabana i započnite s primjenom antikoagulansa koji nije AVK kad bi prema rasporedu bilo vrijeme za sljedeću dozu edoksabana. |

| Zamjena edoksabana drugim antikoagulansom | | |
|---|---|---|
| **zamjena lijeka** | **lijekom** | **Preporuka** |
| Edoksaban | Parenteralni antikoagulansi | Ovi se lijekovi ne smiju primjenjivati istodobno. Prekinite primjenu edoksabana i započnite s primjenom parenteralnog antikoagulansa kad bi prema rasporedu bilo vrijeme za sljedeću dozu edoksabana. |

Posebne populacije

*Starija populacija*
Nije potrebno sniženje doze (vidjeti dio 5.2).

*Oštećenje funkcije bubrega*
Funkciju bubrega treba procijeniti u svih bolesnika izračunavanjem klirensa kreatinina (CrCl) prije početka liječenja edoksabanom kako bi se isključili bolesnici u završnom stadiju bubrežne bolesti (tj. CrCl < 15 ml/min) i primijenila ispravna doza edoksabana u bolesnika s CrCl 15 – 50 ml/min (30 mg jedanput na dan), u bolesnika s CrCl > 50 ml/min (60 mg jedanput na dan) te kad se odlučuje o primjeni edoksabana u bolesnika s povećanim CrCl-om (vidjeti dio 4.4).

Funkciju bubrega također treba procijeniti kad se sumnja na promjenu funkcije bubrega tijekom liječenja (npr. hipovolemija, dehidracija i u slučaju istodobne primjene određenih lijekova).

Metoda koja se koristila za procjenu funkcije bubrega (CrCl u ml/min) tijekom kliničkog razvoja edoksabana bila je Cockcroft-Gaultova metoda. Formula je bila sljedeća:

- za kreatinin u µmol/l:

$$\frac{1{,}23 \times (140\text{-dob [godine]}) \times \text{tjelesna težina [kg]} \; (\times 0{,}85 \text{ kod žena})}{\text{kreatinin u serumu [µmol/l]}}$$

- za kreatinin u mg/dl:

$$\frac{(140\text{-dob [godine]}) \times \text{tjelesna težina [kg]} \; (\times 0{,}85 \text{ kod žena})}{72 \times \text{kreatinin u serumu [mg/dl]}}$$

Ova se metoda preporučuje kad se procjenjuje CrCl bolesnika prije i tijekom liječenja edoksabanom.

Za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl > 50 – 80 ml/min), preporučena doza edoksabana je 60 mg jedanput na dan.

Za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 15 – 50 ml/min), preporučena doza edoksabana je 30 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2).

Za bolesnike u završnom stadiju bubrežne bolesti (ESRD) (CrCl < 15 ml/min) ili na dijalizi, primjena edoksabana se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

*Oštećenje funkcije jetre*
Edoksaban je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

Za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre, edoksaban se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, preporučena doza edoksabana je 60 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2). Edoksaban se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s povišenim jetrenim enzimima (alanin aminotransferaza (ALT) ili aspartat transaminaza (AST) > 2 x gornje granice normale (GGN)) ili ukupnim bilirubinom ≥ 1,5 x GGN bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga se edoksaban mora primjenjivati s oprezom u ove populacije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Prije početka primjene edoksabana, potrebno je provesti testove jetrene funkcije.

*Tjelesna težina*
Za bolesnike s tjelesnom težinom ≤ 60 kg, preporučena doza edoksabana je 30 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2).

*Spol*
Nije potrebno sniženje doze (vidjeti dio 5.2).

*Istodobna primjena Roteasa s inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)*
U bolesnika koji istodobno uzimaju Roteas i sljedeće inhibitore P-gp-a: ciklosporin, dronedaron, eritromicin ili ketokonazol, preporučena doza Roteasa je 30 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.5). Nije potrebno sniženje doze kod istodobne primjene amiodarona, kinidina ili verapamila (vidjeti dio 4.5).
Primjena Roteasa s drugim inhibitorima P-gp-a uključujući inhibitore proteaze HIV-a nije ispitana.

*Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji*
S primjenom lijeka Roteas može se započeti ili nastaviti u bolesnika kojima je potrebna kardioverzija. Kada je postupak kardioverzije vođen transezofagealnom ehokardiografijom (engl. *transoesophageal echocardiogram*, TEE) u bolesnika koji nisu prethodno liječeni antikoagulansima, liječenje Roteasom potrebno je početi najmanje **2 sata** prije postupka kardioverzije kako bi se osigurala odgovarajuća antikoagulacija (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Kardioverziju treba provesti unutar 12 sati nakon primijenjene doze Roteasa na dan postupka.
**Za sve bolesnike koji će biti podvrgnuti postupku kardioverzije:** Prije postupka kardioverzije potrebno je potvrditi da je bolesnik uzeo Roteas kako je propisano. U bolesnika koji će biti podvrgnuti postupku kardioverzije, pri odlučivanju o početku i trajanju liječenja treba se voditi ustanovljenim smjernicama za antikoagulacijsko liječenje.

*Pedijatrijska populacija*
Primjena edoksabana ne preporučuje se u djece i adolescenata u dobi od rođenja do 18 godina s potvrđenim događajem VTE-a (PE i/ili DVT) jer njegova djelotvornost nije ustanovljena. Dostupni podaci za bolesnike s VTE-om opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primjene

Peroralna primjena.
Edoksaban se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Ako bolesnici ne mogu progutati cijelu tabletu, Roteas tablete mogu se zdrobiti i izmiješati s vodom ili pireom od jabuka te odmah primijeniti peroralno (vidjeti dio 5.2).

Kao druga mogućnost, Roteas tablete mogu se zdrobiti i izmiješati u malo vode te odmah primijeniti kroz nazogastričnu sondu ili želučanu sondu za hranjenje, koju je nakon toga potrebno isprati vodom (vidjeti dio 5.2). Zdrobljene Roteas tablete stabilne su u vodi i pireu od jabuka do 4 sata.

## 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Klinički značajno aktivno krvarenje.

Bolesnici s bolešću jetre udruženom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja.

Lezija ili stanje, ako se smatra da nosi značajan rizik od većeg krvarenja. To može uključivati postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisutnost zloćudnih novotvorina s visokim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili kralježnične moždine, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježničnoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, potvrđeni ili sumnja na varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne i intracerebralne vaskularne abnormalnosti.

Nekontrolirana teška hipertenzija.

Istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom, npr. nefrakcioniranim heparinom (engl. *unfractionated heparin,* UFH), niskomolekularnim heparinima (engl. *low molecular weight heparins,* LMWH) (enoksaparin, dalteparin i drugi), derivatima heparina (fondaparinuks i drugi), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatraneteksilat, rivaroksaban, apiksaban i drugi) osim u specifičnim situacijama kad se mijenja oralna antikoagulacijska terapija (vidjeti dio 4.2) ili kad se nefrakcionirani heparin (UFH) daje u dozama potrebnim za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Edoksaban 15 mg nije indiciran kao monoterapija, jer to može rezultirati smanjenom djelotvornošću. Ova je doza indicirana samo u postupku zamjene edoksabana 30 mg AVK-om (bolesnici s jednim ili više kliničkih čimbenika za povećanu izloženost, vidjeti tablicu 1), zajedno s odgovarajućom dozom AVK-a (vidjeti tablicu 2, dio 4.2).

Rizik od krvarenja

Edoksaban povećava rizik od krvarenja i može uzrokovati ozbiljna, potencijalno smrtonosna krvarenja. Edoksaban se, kao i druge antikoagulanse, preporučuje primjenjivati s oprezom u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja. Primjena edoksabana mora se prekinuti u slučaju teškog krvarenja (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

U kliničkim ispitivanjima krvarenja iz sluznice (npr. epistaksa, gastrointestinalno, genitourinarno krvarenje) i anemija zabilježeni su češće tijekom dugotrajnog liječenja edoksabanom u usporedbi s liječenjem AVK-om. Stoga, osim adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti vrijedno za otkrivanje okultnog krvarenja, ako se procijeni da je to prikladno.

U nekoliko podskupina bolesnika, detaljnije opisanih u nastavku, postoji povećani rizik od krvarenja. U tih bolesnika nakon početka liječenja mora se pozorno pratiti pojava znakova i simptoma komplikacija zbog krvarenja i anemije (vidjeti dio 4.8). Kod svakog neobjašnjenog sniženja vrijednosti hemoglobina ili krvnog tlaka potrebno je potražiti mjesto krvarenja.

Antikoagulacijski učinak edoksabana ne može se pouzdano nadzirati pomoću standardnih laboratorijskih testova.
Specifični antidot koji poništava antikoagulacijski učinak edoksabana nije dostupan (vidjeti dio 4.9).

Hemodijaliza ne pridonosi značajno klirensu edoksabana (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Istodobna primjena edoksabana i acetilsalicilatne kiseline (ASK) u starijih bolesnika mora se provesti s oprezom zbog potencijalno višeg rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Površina ispod krivulje (engl. *area under curve,* AUC) u plazmi ispitanika s blagim (CrCl > 50 – 80 ml/min), umjerenim (CrCl 30 – 50 ml/min) i teškim (CrCl < 30 ml/min, ali ne na dijalizi) oštećenjem funkcije bubrega bio je povećan 32%, 74% odnosno 72% u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2 za sniženje doze).

U bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti ili bolesnika na dijalizi, Roteas se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

*Funkcija bubrega kod NVAF-a*
Opažen je trend prema smanjenju djelotvornosti edoksabana s povećanjem CrCl-a u usporedbi s dobro titriranim varfarinom (vidjeti u dijelu 5.1 o ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 i dodatne podatke iz ispitivanja E314 i ETNA-AF).
U bolesnika s NVAF-om i visokim CrCl-om edoksaban se smije primjenjivati samo nakon pažljive procjene rizika od tromboembolije i krvarenja u pojedinog bolesnika.

Procjena funkcije bubrega: CrCl treba pratiti na početku liječenja u svih bolesnika te nakon toga kad postoji klinička indikacija (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Edoksaban se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Edoksaban se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s povišenim jetrenim enzimima (ALT/AST > 2 x GGN) ili ukupnim bilirubinom ≥ 1,5 x GGN bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga se edoksaban mora primjenjivati s oprezom u ove populacije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Prije početka primjene edoksabana, potrebno je provesti testove jetrene funkcije.
Povremeno praćenje jetrene funkcije preporučuje se u bolesnika koji se liječe edoksabanom dulje od 1 godine.

Prekid terapije zbog kirurškog zahvata i drugih intervencija

Ako se antikoagulacija mora prekinuti da bi se smanjio rizik od krvarenja kod kirurških ili drugih postupaka, potrebno je čim prije prekinuti primjenu edoksabana, po mogućnosti najmanje 24 sata prije postupka.

Kod odlučivanja treba li postupak odgoditi dok nije proteklo 24 sata od zadnje doze edoksabana, potrebno je procijeniti povećan rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije. Nakon kirurških ili drugih postupaka, s primjenom edoksabana treba ponovno započeti čim se uspostavi odgovarajuća hemostaza, uzimajući u obzir da antikoagulacijski terapijski učinak edoksabana nastupa nakon 1 – 2 sata. Ako se tijekom ili nakon kirurške intervencije ne mogu uzimati oralni lijekovi, razmotrite primjenu parenteralnog antikoagulansa, a zatim ga zamijenite edoksabanom koji se uzima peroralno jedanput na dan (vidjeti dio 4.2).

Interakcija s drugim lijekovima koji utječu na hemostazu

Istodobna primjena lijekova koji utječu na hemostazu može povećati rizik od krvarenja. Među njima su ASK, inhibitori trombocitnog receptora $P2Y_{12}$, drugi antitrombotički lijekovi, fibrinolitička terapija, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i/ili inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) i kronična primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) (vidjeti dio 4.5).

Prostetički srčani zalisci i umjerena do teška mitralna stenoza

Edoksaban nije ispitan u bolesnika s mehaničkim srčanim zaliscima, bolesnika tijekom prva 3 mjeseca nakon implantacije bioprostetičkog srčanog zaliska, s atrijskom fibrilacijom ili bez nje ili u bolesnika s umjerenom do teškom mitralnom stenozom. Stoga se ne preporučuje primjena edoksabana u ovih bolesnika.

Hemodinamski nestabilni bolesnici s PE-om ili bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna trombektomija

Edoksaban se ne preporučuje kao alternativa UFH-u u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili u kojih se može provesti tromboliza ili plućna trombektomija jer sigurnost i djelotvornost edoksabana nisu ustanovljene u tim kliničkim situacijama.

Bolesnici s aktivnim karcinomom

Djelotvornost i sigurnost edoksabana u liječenju i/ili prevenciji VTE-a u bolesnika s aktivnim karcinomom nisu ustanovljene.

Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući edoksaban, ne preporučuju se bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebice se ne preporučuju u bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta 2-glikoprotein-I antitijela), u kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano s povećanom stopom ponavljajućih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Laboratorijski parametri koagulacije

Iako liječenje edoksabanom ne zahtijeva rutinsko praćenje, učinak na antikoagulaciju može se procijeniti kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa (anti-FXa) testom, čiji rezultat može pomoći kao informacija u kliničkim odlukama u određenim situacijama, npr. kod predoziranja i hitnog kirurškog zahvata (vidjeti također dio 5.2).

Edoksaban produljuje standardne pretrage zgrušavanja krvi, kao što su protrombinsko vrijeme (PV), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV), što je posljedica inhibicije faktora Xa (FXa). Međutim, kod primjene uobičajene terapijske doze, uočene promjene u rezultatima navedenih testova zgrušavanja su male, podložne visokom stupnju varijabilnosti i nisu korisne u praćenju antikoagulacijskog učinka edoksabana.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Edoksaban se pretežno apsorbira u gornjem dijelu gastrointestinalnog (GI) trakta. Stoga lijekovi ili bolesti koje pojačavaju pražnjenje želuca i motilitet crijeva mogu smanjiti otapanje i apsorpciju edoksabana.

Inhibitori P-gp-a

Edoksaban je supstrat efluksnog prijenosnika P-gp-a. U farmakokinetičkim (PK) je ispitivanjima istodobna primjena edoksabana s inhibitorima P-gp-a ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom, ketokonazolom, kinidinom ili verapamilom rezultirala povišenim koncentracijama edoksabana u plazmi. Kod istodobne primjene edoksabana s ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom ili ketokonazolom potrebno je sniziti dozu na 30 mg jedanput na dan. Kod istodobne primjene edoksabana s kinidinom, verapamilom ili amiodaronom, na temelju kliničkih podataka, nije potrebno sniziti dozu (vidjeti dio 4.2).

Primjena edoksabana s drugim inhibitorima P-gp-a, uključujući inhibitore proteaze virusa humane imunodeficijencije (HIV), nije ispitana.

Tijekom istodobne primjene sa sljedećim inhibitorima P-gp-a, edoksaban se mora primijeniti u dozi od 30 mg jedanput na dan:

- *Ciklosporin:* Istodobna primjena jedne doze ciklosporina od 500 mg s jednom dozom edoksabana od 60 mg povećala je AUC edoksabana za 73%, a maksimalnu koncentraciju u serumu ($C_{max}$) za 74%.
- *Dronedaron:* Dronedaron u dozi od 400 mg dvaput na dan tijekom 7 dana s jednom istodobno primijenjenom dozom edoksabana od 60 mg 5. dana, povećao je AUC edoksabana za 85%, a $C_{max}$ za 46%.
- *Eritromicin:* Eritromicin u dozi od 500 mg četiri puta na dan tijekom 8 dana s jednom istodobno primijenjenom dozom edoksabana od 60 mg 7. dana, povećao je AUC edoksabana za 85%, a $C_{max}$ za 68%.
- *Ketokonazol:* Ketokonazol u dozi od 400 mg jedanput na dan tijekom 7 dana s jednom istodobno primijenjenom dozom edoksabana od 60 mg 4. dana, povećao je AUC edoksabana za 87%, a $C_{max}$ za 89%.

Tijekom istodobne primjene sa sljedećim inhibitorima P-gp-a, preporučuje se primijeniti edoksaban u dozi od 60 mg jedanput na dan:

- *Kinidin:* Kinidin u dozi od 300 mg jedanput na dan 1. i 4. dana te tri puta na dan 2. i 3. dana s jednom istodobno primijenjenom dozom edoksabana od 60 mg 3. dana, povećao je AUC edoksabana tijekom 24 sata za 77%, a $C_{max}$ za 85%.
- *Verapamil:* Verapamil u dozi od 240 mg jedanput na dan tijekom 11 dana s jednom istodobno primijenjenom dozom edoksabana od 60 mg 10. dana, povećao je AUC i $C_{max}$ edoksabana za približno 53%.
- *Amiodaron:* Istodobna primjena amiodarona u dozi od 400 mg jedanput na dan s edoksabanom u dozi od 60 mg jedanput na dan povećala je AUC za 40% i $C_{max}$ za 66%. To se nije smatralo klinički značajnim. U ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 kod NVAF-a, rezultati za djelotvornost i sigurnost bili su slični kod ispitanika koji su istodobno primali amiodaron i onih koji ga nisu primali.
- *Klaritromicin:* Klaritromicin (u dozi od 500 mg dvaput na dan) tijekom 10 dana s jednom istodobno primijenjenom dozom edoksabana od 60 mg 9. dana, povećao je AUC edoksabana za približno 53%, a $C_{max}$ za 27%.

<u>Induktori P-gp-a</u>

Istodobna primjena edoksabana s induktorom P-gp-a rifampicinom dovela je do smanjenja srednje vrijednosti AUC-a i skraćenog poluvijeka edoksabana, uz moguće slabljenje njegovih farmakodinamičkih učinaka. Istodobna primjena edoksabana s drugim induktorima P-gp-a (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) može dovesti do smanjene koncentracije edoksabana u plazmi. Edoksaban se mora primjenjivati s oprezom kad se istodobno primjenjuju induktori P-gp-a.

<u>Supstrati P-gp-a</u>

*Digoksin*
Edoksaban u dozi od 60 mg jedanput na dan od 1. do 14. dana uz istodobnu primjenu višestrukih dnevnih doza digoksina od 0,25 mg dvaput na dan (8. i 9. dana) i 0,25 mg jedanput na dan (od 10. do 14. dana) povećao je $C_{max}$ edoksabana za 17%, bez značajnog utjecaja na AUC ili bubrežni klirens u stanju dinamičke ravnoteže. Kad su se ispitali i učinci edoksabana na farmakokinetiku digoksina, $C_{max}$ digoksina bio je povećan za približno 28%, a AUC za 7%. To se nije smatralo klinički značajnim. Nije potrebna prilagodba doze kad se edoksaban primjenjuje s digoksinom.

Antikoagulansi, antitrombotici, NSAIL-ovi i SSRI-jevi/SNRI-jevi

*Antikoagulansi*
Istodobna primjena edoksabana s drugim antikoagulansima kontraindicirana je zbog povećanog rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

*ASK*
Istodobna primjena ASK-a (100 mg ili 325 mg) i edoksabana produljila je vrijeme krvarenja u odnosu na ono kod odvojene primjene ta dva lijeka. Istodobna primjena visoke doze ASK-a (325 mg) povećala je $C_{max}$ i AUC edoksabana u stanju dinamičke ravnoteže za 35% odnosno 32%. Istodobna kronična primjena visoke doze ASK-a (325 mg) s edoksabanom se ne preporučuje. Istodobna primjena ASK-a u dozama višim od 100 mg smije se provoditi samo pod liječničkim nadzorom.

U kliničkim je ispitivanjima bila dopuštena istodobna primjena ASK-a (u niskoj dozi ≤ 100 mg na dan), drugih antitrombotika i tienopiridina, što je rezultiralo približno dvostrukim povećanjem velikih krvarenja u usporedbi s neistodobnom primjenom, iako u sličnoj mjeri u skupinama koje su primale edoksaban i varfarin (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena niske doze ASK-a (≤ 100 mg) nije utjecala na vršnu ili ukupnu izloženost edoksabanu bilo nakon jedne doze, bilo u stanju dinamičke ravnoteže.
Edoksaban se može primjenjivati istodobno s niskom dozom ASK-a (≤ 100 mg na dan).

*Inhibitori agregacije trombocita*
U ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 bila je dopuštena istodobna primjena monoterapije tienopiridinima (npr. klopidogrelom), što je rezultiralo povećanim klinički značajnim krvarenjem, iako je rizik od krvarenja bio manji kod primjene edoksabana nego varfarina (vidjeti dio 4.4).

Iskustvo s primjenom edoksabana s dvojnom antitrombocitnom terapijom ili fibrinoliticima vrlo je ograničeno.

*NSAIL-ov*i
Istodobna primjena naproksena i edoksabana produljila je vrijeme krvarenja u odnosu na ono kod odvojene primjene ta dva lijeka. Naproksen nije utjecao na $C_{max}$ i AUC edoksabana. U kliničkim je ispitivanjima istodobna primjena NSAIL-ova rezultirala povećanim klinički značajnim krvarenjem. Kronična primjena NSAIL-ova s edoksabanom se ne preporučuje.

*SSRI-jevi/SNRI-jevi*
Kao i s drugim antikoagulansima, može postojati mogućnost povećanog rizika od krvarenja u bolesnika u slučaju istodobne primjene sa SSRI-jevima i SNRI-jevima zbog njihovog zabilježenog učinka na trombocite (vidjeti dio 4.4).

Učinak edoksabana na druge lijekove

Edoksaban je povećao $C_{max}$ istodobno primijenjenog digoksina za 28%; međutim, nije utjecao na njegov AUC. Edoksaban nije utjecao na $C_{max}$ i AUC kinidina.

Edoksaban je smanjio $C_{max}$ i AUC istodobno primijenjenog verapamila za 14% odnosno 16%.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja edoksabanom.

Trudnoća

Sigurnost i djelotvornost edoksabana u trudnica nisu ustanovljene. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Zbog moguće reproduktivne toksičnosti, intrinzičkog

rizika od krvarenja i dokaza da edoksaban prelazi placentu, Roteas je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Sigurnost i djelotvornost edoksabana u dojilja nisu ustanovljene. Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da se edoksaban izlučuje u majčino mlijeko. Stoga je Roteas kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja.

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se ocijenili učinci edoksabana na plodnost u ljudi. U ispitivanju na štakorima nisu opaženi nikakvi učinci na plodnost mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Roteas ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil edoksabana temelji se na dva ispitivanja faze 3 (21 105 bolesnika s NVAF-om i 8292 bolesnika s VTE-om (DVT i PE)) i na razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće zabilježene nuspojave povezane s primjenom edoksabana bile su epistaksa (7,7%), hematurija (6,9%) i anemija (5,3%).

Krvarenje može nastati na bilo kojem mjestu, može biti teško pa čak imati i smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Tablica 3 daje sažeti popis nuspojava iz dva ključna ispitivanja faze 3 u bolesnika s VTE-om i NVAF-om, kombinirano za obje indikacije i nuspojave ustanovljene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su prikazane prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti prema sljedećoj konvenciji: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 3: Popis nuspojava za NVAF i VTE**

| **Klasifikacija organskih sustava** | **Učestalost** |
|---|---|
| **Poremećaji krvi i limfnog sustava** | |
| Anemija | Često |
| Trombocitopenija | Manje često |
| **Poremećaji imunološkog sustava** | |
| Preosjetljivost | Manje često |
| Anafilaktička reakcija | Rijetko |
| Alergijski edem | Rijetko |
| **Poremećaji živčanog sustava** | |
| Omaglica | Često |
| Glavobolja | Često |
| Intrakranijalno krvarenje (ICH) | Manje često |

| Klasifikacija organskih sustava | Učestalost |
|---|---|
| Subarahnoidalno krvarenje | Rijetko |
| **Poremećaji oka** | |
| Konjunktivalno/skleralno krvarenje | Manje često |
| Intraokularno krvarenje | Manje često |
| **Srčani poremećaji** | |
| Perikardijalno krvarenje | Rijetko |
| **Krvožilni poremećaji** | |
| Drugo krvarenje | Manje često |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** | |
| Epistaksa | Često |
| Hemoptiza | Manje često |
| **Poremećaji probavnog sustava** | |
| Bol u abdomenu | Često |
| Krvarenje iz donjeg dijela probavnog sustava | Često |
| Krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava | Često |
| Oralno/faringealno krvarenje | Često |
| Mučnina | Često |
| Retroperitonealno krvarenje | Rijetko |
| **Poremećaji jetre i žuči** | |
| Povišen bilirubin u krvi | Često |
| Povišena gamaglutamil transferaza | Često |
| Povišena alkalna fosfataza u krvi | Manje često |
| Povišene transaminaze | Manje često |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | |
| Krvarenje u meko tkivo kože | Često |
| Osip | Često |
| Svrbež | Često |
| Urtikarija | Manje često |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva** | |
| Intramuskularno krvarenje (bez sindroma odjeljka) | Rijetko |
| Intraartikularno krvarenje | Rijetko |
| **Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava** | |
| Makroskopska hematurija/uretralno krvarenje | Često |
| Nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa | Nepoznato |
| **Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki** | |
| Vaginalno krvarenje[1] | Često |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** | |
| Krvarenje na mjestu uboda | Često |
| **Pretrage** | |
| Poremećeni nalazi pretraga jetrenih funkcija | Često |

| Klasifikacija organskih sustava | Učestalost |
|---|---|
| **Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije** | |
| Krvarenje na mjestu kirurškog zahvata | Manje često |
| Subduralno krvarenje | Rijetko |
| Proceduralno krvarenje | Rijetko |

[1] Stope prijava temelje se na ženskoj populaciji u kliničkim ispitivanjima. Vaginalna krvarenja bila su često prijavljena u žena mlađih od 50 godina, dok su bila manje česta u žena starijih od 50 godina.

Opis odabranih nuspojava

*Hemoragijska anemija*
Zbog njegova načina farmakološkog djelovanja, primjena edoksabana može biti povezana s povećanim rizikom od prikrivenog (okultnog) ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa, što može rezultirati posthemoragijskom anemijom. Znakovi, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) varirat će ovisno o mjestu i stupnju ili opsegu krvarenja i/ili anemije (vidjeti dio 4.9). U kliničkim ispitivanjima krvarenje iz sluznica (npr. epistaksa, krvarenje u gastrointestinalnom traktu, genitourinarno krvarenje) i anemija zabilježeni su češće tijekom dugotrajnog liječenja edoksabanom u usporedbi s liječenjem antagonistima vitamina K. Stoga, osim odgovarajućeg kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti vrijedno za otkrivanje okultnog krvarenja, ako se procijeni prikladnim. Rizik od krvarenja može u određenih skupina bolesnika biti povećan, npr. u bolesnika s jakom, nekontroliranom arterijskom hipertenzijom i/ili u onih koji istodobno primaju druge lijekove koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.4). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produljeno. Komplikacije zbog krvarenja mogu se očitovati kao slabost, bljedilo, omaglica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje, dispneja i neobjašnjeni šok.
Kod primjene edoksabana prijavljene su poznate komplikacije kao sekundarna posljedica teškog krvarenja, kao što su sindrom odjeljka i zatajenje bubrega zbog hipoperfuzije ili nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa. Stoga je pri procjeni stanja svakog bolesnika koji uzima antikoagulans potrebno uzeti u obzir i mogućnost krvarenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene edoksabana procijenjena je u dva ispitivanja faze 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do manje od 18 godina s VTE-om (286 bolesnika, od toga je 145 bolesnika liječeno edoksabanom) i bolestima srca koji su pod rizikom od trombotskih događaja (167 bolesnika, od toga je 109 bolesnika liječeno edoksabanom). Ukupno gledano, sigurnosni profil u djece bio je sličan onome u odrasloj populaciji bolesnika (vidjeti tablicu 3). Nuspojave je imalo ukupno 16,6% pedijatrijskih bolesnika u kojih je VTE liječen edoksabanom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

## 4.9 Predoziranje

Predoziranje edoksabanom može dovesti do krvarenja. Iskustvo sa slučajevima predoziranja vrlo je ograničeno.

Specifični antidot za poništavanje farmakodinamičkih učinaka edoksabana nije dostupan.

U slučaju predoziranja edoksabanom može se razmotriti rana primjena aktivnog ugljena da bi se smanjila apsorpcija. Ova se preporuka temelji na standardnom liječenju predoziranja lijekom i podacima koji su dostupni za slične spojeve, jer primjena aktivnog ugljena da bi se smanjila apsorpcija edoksabana nije posebno ispitivana u programu kliničkog ispitivanja edoksabana.

Zbrinjavanje krvarenja

Ako u bolesnika nastupi krvarenje kao komplikacija primanja edoksabana, potrebno je odgoditi primjenu sljedeće doze edoksabana ili po potrebi prekinuti liječenje. Edoksaban ima poluvijek od približno 10 do 14 sati (vidjeti dio 5.2). Liječenje treba prilagoditi pojedinom bolesniku sukladno težini i mjestu krvarenja. Po potrebi se može primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje, kao što su mehanička kompresija (npr. kod teške epistakse), kirurška hemostaza uz postupke kontrole krvarenja, nadoknada tekućine i hemodinamska potpora, krvni pripravci (koncentrat eritrocita ili svježe zamrznuta plazma, ovisno o popratnoj anemiji ili koagulopatiji) ili trombociti.

Kod životno opasnog krvarenja koje se ne može kontrolirati pomoću mjera kao što su transfuzija ili hemostaza, pokazalo se da primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) s 4 faktora u dozi od 50 IU/kg poništava učinke edoksabana 30 minuta nakon završetka infuzije.

Može se razmotriti i primjena rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, kliničko iskustvo je ograničeno u pogledu primjene ovog pripravka u osoba koje primaju edoksaban.

U slučaju velikih krvarenja, potrebno je razmotriti savjetovanje sa stručnjakom za koagulaciju, ovisno o lokalnoj dostupnosti.

Ne očekuje se da će protamin sulfat i vitamin K utjecati na antikoagulacijsko djelovanje edoksabana.

Nema iskustva s primjenom antifibrinolitika (traneksamatne kiseline, aminokaproatne kiseline) u osoba koje primaju edoksaban. Korist od primjene sistemskih hemostatika (dezmopresina, aprotinina) nema znanstvenu podlogu, a nema niti iskustva s njihovom primjenom u osoba koje primaju edoksaban. Budući da se edoksaban u visokom postotku veže za proteine plazme, ne očekuje se da bi se mogao ukloniti dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi antitrombotici, izravni inhibitori faktora Xa; ATK oznaka: B01AF03

Mehanizam djelovanja

Edoksaban je visoko selektivan, izravan i reverzibilan inhibitor FXa, serinske proteaze smještene u konačnom zajedničkom putu koagulacijske kaskade. Edoksaban inhibira slobodni FXa i djelovanje protrombinaze. Inhibicijom FXa u koagulacijskoj kaskadi smanjuje se stvaranje trombina, produljuje vrijeme zgrušavanja i smanjuje rizik od stvaranja tromba.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinci edoksabana nastupaju brzo u roku od 1 do 2 sata, što odgovara vršnoj izloženosti edoksabanu ($C_{max}$). Farmakodinamički učinci mjereni anti-FXa testom su predvidljivi i koreliraju s dozom i koncentracijom edoksabana. Kao rezultat inhibicije FXa, edoksaban također produljuje vrijeme zgrušavanja na pretragama kao što su PV i aPTV. Promjene opažene u ovim pretragama zgrušavanja očekivane su pri terapijskoj dozi; međutim, te su promjene male, podložne velikom stupnju varijabilnosti i nisu korisne u praćenju antikoagulacijskog učinka edoksabana.

*Učinci koagulacijskih biljega kod prebacivanja s rivaroksabana, dabigatrana ili apiksabana na edoksaban*
U kliničkim farmakološkim ispitivanjima, zdravi su ispitanici primali rivaroksaban u dozi od 20 mg jedanput na dan, dabigatran u dozi od 150 mg dvaput na dan ili apiksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan, nakon čega je slijedila jedna doza edoksabana od 60 mg 4. dana. Mjerio se učinak na PV i druge biološke biljege koagulacije (npr. anti-FXa, aPTV). Nakon prebacivanja na edoksaban 4. dana, protrombinsko vrijeme bilo je jednako onome 3. dana kod rivaroksabana i apiksabana. Za dabigatran je bila opažena viša aktivnost aPTV-a nakon primjene edoksabana s prethodnim liječenjem dabigatranom u usporedbi s onim nakon liječenja samo edoksabanom. To se smatra posljedicom prenesenog učinka (engl. *carry-over effect*) liječenja dabigatranom, međutim, to nije dovelo do produljenja vremena krvarenja.
Na temelju ovih podataka, kod prebacivanja s tih antikoagulansa na edoksaban, s prvom dozom edoksabana može se započeti u vrijeme kad bi se prema rasporedu davala sljedeća doza prethodnog antikoagulansa (vidjeti dio 4.2).

Klinička djelotvornost i sigurnost

*Prevencija moždanog udara i sistemske embolije*
Klinički program ispitivanja edoksabana kod atrijske fibrilacije bio je ustrojen tako da pokaže djelotvornost i sigurnost dvije dozne skupine edoksabana u usporedbi s varfarinom u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u ispitanika s NVAF-om i umjerenim do visokim rizikom od moždanog udara i sistemskih embolijskih događaja (SED).

U ključnom ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 (multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3 vođeno događajima, s dvostrukim placebom, na usporednim skupinama), 21 105 ispitanika sa srednjom vrijednošću rezultata od 2,8 (ljestvica $CHADS_2$) za kongestivno zatajenje srca, hipertenziju, dob ≥ 75 godina, šećernu bolest, moždani udar, bilo je randomizirano u skupinu liječenu edoksabanom u dozi od 30 mg jedanput na dan ili skupinu liječenu edoksabanom u dozi od 60 mg jedanput na dan ili varfarinom. Ispitanicima u obje terapijske skupine doza edoksabana bila je prepolovljena ako je bio prisutan jedan ili više od sljedećih kliničkih čimbenika: umjereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30 – 50 ml/min), niska tjelesna težina (≤ 60 kg) ili istodobna primjena određenih inhibitora P-gp-a (verapamil, kinidin, dronedaron).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je kompozitna mjera ishoda sastavljena od moždanog udara i SED-a. Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti uključivale su: kompozitnu mjeru sastavljenu od moždanog udara, SED-a i kardiovaskularnog (KV) mortaliteta; veliki štetni kardiovaskularni događaj (MACE), koji je kompozitna mjera sastavljena od infarkta miokarda (MI) bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda, SED-a bez smrtnog ishoda i smrti zbog KV uzroka ili krvarenja; kompozitnu mjeru sastavljenu od moždanog udara, SED-a i mortaliteta bilo kojeg uzroka.

Medijan izloženosti ispitivanom lijeku u terapijskoj skupini liječenoj edoksabanom u dozi od 60 mg i onoj liječenoj dozom od 30 mg iznosio je 2,5 godine. Medijan praćenja obje terapijske skupine liječene edoksabanom, one dozom od 60 mg i one dozom od 30 mg, iznosio je u ispitivanju 2,8 godina. Medijan izloženosti izražen kao ispitanik-godina iznosio je 15 471 za skupinu liječenu dozom od 60 mg i 15 840 za skupinu liječenu dozom od 30 mg; medijan praćenja izražen kao ispitanik-godina iznosio je 19 191 u skupini liječenoj dozom od 60 mg i 19 216 u skupini liječenoj dozom od 30 mg.

U skupini liječenoj varfarinom, medijan vremena u terapijskom rasponu (engl. *time in therapeutic range*, TTR) (INR 2,0 do 3,0) iznosio je 68,4%.

Cilj glavne analize djelotvornosti bio je pokazati neinferiornost edoksabana naspram varfarina kod prvog moždanog udara ili SED-a koji je nastao tijekom liječenja ili unutar 3 dana od zadnje uzete doze u modificiranoj populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *modified intention-to-treat*, mITT). Edoksaban od 60 mg bio je neinferioran varfarinu u primarnoj mjeri ishoda djelotvornosti, što je bio moždani udar ili SED (gornja granica 97,5% CI omjera hazarda (HR) bila je ispod unaprijed određene margine neinferiornosti od 1,38) (tablica 4).

**Tablica 4: Moždani udari i SED u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, tijekom liječenja)**

| Primarna mjera ishoda | Edoksaban 60 mg (doza snižena na 30 mg) (N = 7012) | Varfarin (N = 7012) |
|---|---|---|
| **Prvi moždani udar/SED**[a] | | |
| n | 182 | 232 |
| Stopa događaja (%/god)[b] | 1,18 | 1,50 |
| HR (97,5% CI) | 0,79 (0,63; 0,99) | |
| p-vrijednost za neinferiornost[c] | < 0,0001 | |
| **Prvi ishemijski moždani udar** | | |
| n | 135 | 144 |
| Stopa događaja (%/god)[b] | 0,87 | 0,93 |
| HR (95% CI) | 0,94 (0,75; 1,19) | |
| **Prvi hemoragijski moždani udar** | | |
| n | 40 | 76 |
| Stopa događaja (%/god)[b] | 0,26 | 0,49 |
| HR (95% CI) | 0,53 (0,36; 0,78) | |
| **Prvi SED** | | |
| n (%/god)[a] | 8 (0,05) | 13 (0,08) |
| HR (95% CI) | 0,62 (0,26; 1,50) | |

Kratice: HR = omjer hazarda naspram varfarinu, CI = interval pouzdanosti, n = broj događaja, mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje, N = broj ispitanika u mITT populaciji, SED = sistemski embolijski događaj, god = godina

[a] Jedan ispitanik može biti prikazan u većem broju redova.

[b] Stopa događaja (%/god) izračunata je kao broj događaja/izloženost izražena kao ispitanik-godina.

[c] Dvostrana p-vrijednost temelji se na margini neinferiornosti od 1,38.

Tijekom cjelokupnog trajanja ispitivanja u ITT populaciji (skupina za analizu kojom bi se pokazala superiornost), moždani udar ili SED, prema stručnoj procjeni, nastali su u 296 ispitanika u skupini liječenoj edoksabanom od 60 mg (1,57% godišnje) i 337 ispitanika u skupini liječenoj varfarinom (1,80% godišnje). U usporedbi s ispitanicima liječenima varfarinom, HR u skupini liječenoj edoksabanom od 60 mg iznosio je 0,87 (99% CI: 0,71, 1,07; p = 0,08 za superiornost).

U analizi podskupina, kod ispitanika u skupini liječenoj dozom od 60 mg kojima je doza snižena na 30 mg u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 (zbog tjelesne težine ≤ 60 kg, umjerenog oštećenja funkcije bubrega ili istodobne primjene inhibitora P-gp-a), stopa događaja bila je 2,29% godišnje za primarnu mjeru ishoda, u usporedbi sa stopom događaja od 2,66% godišnje za slične ispitanike u skupini liječenoj varfarinom [HR (95% CI): 0,86 (0,66, 1,13)].

Rezultati djelotvornosti za unaprijed određene glavne podskupine (uz sniženje doze prema potrebi), uključujući dob, tjelesnu težinu, spol, status funkcije bubrega, prethodni moždani udar ili TIA, šećerna bolest i inhibitori P-gp-a bili su općenito dosljedni rezultatima za primarnu djelotvornost u cjelokupnoj populaciji ispitanoj u ovom ispitivanju.

Omjer hazarda (edoksaban u dozi od 60 mg naspram varfarina) za primarnu mjeru ishoda u centrima s nižim prosječnim vremenom INR-a u terapijskom rasponu (INR TTR) za varfarin, iznosio je 0,73 – 0,80 za najniža 3 kvartila (INR TTR ≤ 57,7% do ≤ 73,9%). U centrima s najboljom kontrolom terapije varfarinom iznosio je 1,07 (4. kvartil s > 73,9% vrijednosti INR-a unutar terapijskog raspona).

Postojala je statistički značajna interakcija učinka edoksabana naspram varfarina na glavni ishod ispitivanja (moždani udar/SED) i funkciju bubrega (p-vrijednost 0,0042; mITT, cjelokupno trajanje ispitivanja).

Tablica 5 pokazuje ishemijske moždane udare/SED prema kategoriji CrCl-a u bolesnika s NVAF-om u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48. Stopa događaja smanjuje se s povećanjem CrCl-a u obje terapijske skupine.

**Tablica 5: Broj ishemijskih moždanih udara/SED-a prema kategoriji CrCl-a u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, analiziran u mITT u cjelokupnom ispitivanju**

| Podskupina prema CrCl (ml/min) | Edoksaban 60 mg (N = 7012) | | | Varfarin (N = 7012) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Broj događaja | Stopa događaja (%/ godina) | n | Broj događaja | Stopa događaja (%/ godina) | HR (95% CI) |
| ≥ 30 do ≤ 50 | 1302 | 63 | 1,89 | 1305 | 67 | 2,05 | 0,93 (0,66; 1,31) |
| > 50 do ≤ 70 | 2093 | 85 | 1,51 | 2106 | 95 | 1,70 | 0,88 (0,66; 1,18) |
| > 70 do ≤ 90 | 1661 | 45 | 0,99 | 1703 | 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 | --* |

Kratice: CrCl = klirens kreatinina; N = broj ispitanika u mITT populaciji tijekom cjelokupnog trajanja ispitivanja; mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje;
n = broj bolesnika po podskupini; HR = omjer hazarda naspram varfarinu; CI = interval pouzdanosti
*HR nije izračunat ako je broj događaja < 5 u jednoj terapijskoj skupini.

Unutar podskupina prema funkciji bubrega, rezultati za sekundarne mjere ishoda djelotvornosti bili su sukladni onima za primarnu mjeru ishoda.

Provjera superiornosti provedena je za cjelokupno ITT razdoblje ispitivanja.
Moždani udar i SED nastali su u manjeg broja ispitanika u skupini liječenoj edoksabanom u dozi od 60 mg nego u skupini liječenoj varfarinom (1,57% odnosno 1,80% godišnje), uz HR od 0,87 (99% CI: 0,71, 1,07, p = 0,0807 za superiornost).

Što se tiče unaprijed određenih kompozitnih mjera ishoda za usporedbu terapijske skupine liječene edoksabanom u dozi od 60 mg s varfarinom, HR (99% CI) za moždani udar, SED i KV mortalitet bio je 0,87 (0,76, 0,99), za MACE je bio 0,89 (0,78, 1,00), a za moždani udar, SED i mortalitet bilo kojeg uzroka 0,90 (0,80, 1,01).

Mortalitet bilo kojeg uzroka (pripisane smrti) u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 iznosio je 769 (3,99% na godinu) u ispitanika koji su uzimali edoksaban u dozi od 60 mg (sniženoj dozi od 30 mg) za razliku od 836 (4,35% na godinu) za varfarin [HR (95% CI): 0,91 (0,83, 1,01).
Mortalitet bilo kojeg uzroka (pripisane smrti) u podskupinama prema bubrežnoj funkciji (edoksaban naspram varfarin): CrCl od 30 do ≤ 50 ml/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68, 0,97)]; CrCl od > 50 do < 80 ml/min [HR (95% CI): 0,87 (0,75, 1,02)]; CrCl ≥ 80 ml/min [HR (95% CI): 1,15 (0,95, 1,40)].

Edoksaban u dozi od 60 mg (sniženoj dozi od 30 mg) snizio je stopu kardiovaskularnog mortaliteta u usporedbi s varfarinom [HR (95% CI): 0,86 (0,77, 0,97)].
Podaci pripisane djelotvornosti za kardiovaskularni mortalitet u podskupinama prema bubrežnoj funkciji (edoksaban naspram varfarin): CrCl od 30 do ≤ 50 ml/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65, 0,99)]; CrCl od > 50 do < 80 ml/min [HR (95% CI): 0,75 (0,62, 0,90)]; CrCl ≥ 80 ml/min [HR (95% CI): 1,16 (0,92, 1,46)].

Primarna mjera ishoda sigurnosti bilo je veliko krvarenje.

U skupini liječenoj edoksabanom u dozi od 60 mg u usporedbi sa skupinom liječenom varfarinom opaženo je značajno sniženje rizika od velikog krvarenja (2,75% odnosno 3,43% godišnje) [HR (95%

CI): 0,80 (0,71, 0,91); p = 0,0009], intrakranijalnog krvarenja (0,39% odnosno 0,85% godišnje) [HR (95% CI): 0,47 (0,34, 0,63); p < 0,0001] i drugih vrsta krvarenja (tablica 6).

Krvarenje sa smrtnim ishodom također je bilo značajno smanjeno u terapijskoj skupini liječenoj edoksabanom u dozi od 60 mg u usporedbi sa skupinom liječenom varfarinom (0,21% odnosno 0,38%) [HR (95% CI): 0,55 (0,36, 0,84); p = 0,0059 za superiornost], prvenstveno zbog smanjenja intrakranijalnih krvarenja sa smrtnim ishodom [HR (95% CI): 0,58 (0,35, 0,95); p = 0,0312].

**Tablica 6: Događaji krvarenja u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 – analiza sigurnosti tijekom liječenja**

| | **Edoksaban 60 mg (doza snižena na 30 mg) (N = 7012)** | **Varfarin (N = 7012)** |
|---|---|---|
| **Veliko krvarenje** | | |
| n | 418 | 524 |
| Stopa događaja (%/god)[a] | 2,75 | 3,43 |
| HR (95% CI) | 0,80 (0,71; 0,91) | |
| p-vrijednost | 0,0009 | |
| ICH[b] | | |
| n | 61 | 132 |
| Stopa događaja (%/god)[a] | 0,39 | 0,85 |
| HR (95% CI) | 0,47 (0,34; 0,63) | |
| **Krvarenje sa smrtnim ishodom** | | |
| n | 32 | 59 |
| Stopa događaja (%/god)[a] | 0,21 | 0,38 |
| HR (95% CI) | 0,55 (0,36; 0,84) | |
| **CRNM krvarenje** | | |
| n | 1214 | 1396 |
| Stopa događaja (%/god)[a] | 8,67 | 10,15 |
| HR (95% CI) | 0,86 (0,80; 0,93) | |
| **Bilo koje potvrđeno krvarenje[c]** | | |
| n | 1865 | 2114 |
| Stopa događaja (%/god)[a] | 14,15 | 16,40 |
| HR (95% CI) | 0,87 (0,82; 0,92) | |

Kratice: ICH = intrakranijalno krvarenje, HR = omjer hazarda naspram varfarinu, CI = interval pouzdanosti, CRNM (engl. *clinically relevant non-major*) = klinički značajno, ali ne veliko, n = broj ispitanika s događajima, N = broj ispitanika u populaciji za procjenu sigurnosti primjene, god = godina.

[a] Stopa događaja (%/god) izračunata je kao broj događaja/izloženost izražena kao ispitanik-godina.

[b] ICH uključuje primarni hemoragijski moždani udar, subarahnoidalno krvarenje, epiduralno ili subduralno krvarenje i ishemijski moždani udar s konverzijom u veliko krvarenje. U broj ICH-ova uključena su sva intrakranijalna krvarenja prijavljena putem elektroničkih test lista za procjenu (engl. *electronic case report forms*, eCRF) cerebrovaskularnih i ne-intrakranijalnih krvarenja koje su potvrdili procjenitelji.

[c] Bilo koje potvrđeno krvarenje uključuje krvarenja koja je procjenitelj definirao kao klinički vidljiva.

Napomena: Ispitanik može biti uključen u više podkategorija ako je imao događaj u tim kategorijama. Prvi događaj u pojedinoj kategoriji uključen je u analizu.

Tablice 7, 8 i 9 pokazuju velika krvarenja, krvarenja sa smrtnim ishodom odnosno intrakranijalna krvarenja prema kategoriji CrCl-a u bolesnika s NVAF-om u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48. Stopa događaja smanjuje se s povećanjem CrCl-a u obje terapijske skupine.

**Tablica 7: Broj velikih krvarenja prema kategoriji CrCl-a u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, analiza sigurnosti tijekom liječenja[a]**

| Podskupina prema CrCl (ml/min) | Edoksaban 60 mg (N = 7012) | | | Varfarin (N = 7012) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Broj događaja | Stopa događaja (%/ godina) | n | Broj događaja | Stopa događaja (%/ godina) | HR (95% CI) |
| ≥ 30 do ≤ 50 | 1302 | 96 | 3,91 | 1305 | 128 | 5,23 | 0,75 (0,58; 0,98) |
| > 50 do ≤ 70 | 2093 | 148 | 3,31 | 2106 | 171 | 3,77 | 0,88 (0,71; 1,10) |
| > 70 do ≤ 90 | 1661 | 108 | 2,88 | 1703 | 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) |

**Tablica 8: Broj krvarenja sa smrtnim ishodom prema kategoriji CrCl-a u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, analiza sigurnosti tijekom liječenja[a]**

| Podskupina prema CrCl (ml/min) | Edoksaban 60 mg (N = 7012) | | | Varfarin (N = 7012) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Broj događaja | Stopa događaja (%/ godina) | n | Broj događaja | Stopa događaja (%/ godina) | HR (95% CI) |
| ≥ 30 do ≤ 50 | 1302 | 9 | 0,36 | 1305 | 18 | 0,72 | 0,51 (0,23; 1,14) |
| > 50 do ≤ 70 | 2093 | 8 | 0,18 | 2106 | 23 | 0,50 | 0,35 (0,16; 0,79) |
| > 70 do ≤ 90 | 1661 | 10 | 0,26 | 1703 | 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 | --* |

**Tablica 9: Broj intrakranijalnih krvarenja prema kategoriji CrCl-a u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, analiza sigurnosti tijekom liječenja[a]**

| Podskupina prema CrCl (ml/min) | Edoksaban 60 mg (N = 7012) | | | Varfarin (N = 7012) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Broj događaja | Stopa događaja (%/ godina) | n | Broj događaja | Stopa događaja (%/ godina) | HR (95% CI) |
| ≥ 30 do ≤ 50 | 1302 | 16 | 0,64 | 1305 | 35 | 1,40 | 0,45 (0,25; 0,81) |
| > 50 do ≤ 70 | 2093 | 19 | 0,42 | 2106 | 51 | 1,10 | 0,38 (0,22; 0,64) |
| > 70 do ≤ 90 | 1661 | 17 | 0,44 | 1703 | 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 | --* |

Kratice: N = broj ispitanika u mITT populaciji tijekom cjelokupnog trajanja ispitivanja;
mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; n = broj bolesnika po podskupini;
HR = omjer hazarda naspram varfarinu, CI = interval pouzdanosti

*HR nije izračunat ako je broj događaja < 5 u jednoj terapijskoj skupini.

[a] Tijekom liječenja: vrijeme od prve doze ispitivanog lijeka do zadnje doze plus 3 dana.

U analizi podskupina, od ispitanika u terapijskoj skupini liječenoj dozom od 60 mg kojima je doza snižena na 30 mg u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 zbog tjelesne težine ≤ 60 kg, umjerenog oštećenja funkcije bubrega ili istodobne primjene inhibitora P-gp, njih 104 (3,05% godišnje) kojima je doza edoksabana snižena na 30 mg i njih 166 (4,85% godišnje) kojima je snižena doza varfarina imalo je veliko krvarenje [HR (95% CI): 0,63 (0,50, 0,81)].

U ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 postojalo je značajno poboljšanje u neto kliničkom ishodu (prvi moždani udar, SED, veliko krvarenje ili mortalitet bilo kojeg uzroka, modificirana populacija koju se namjeravalo liječiti [mITT], cjelokupno razdoblje ispitivanja) u korist edoksabana, HR (95% CI): 0,89 (0,83, 0,96) p = 0,0024, kad se terapijska skupina liječena edoksabanom u dozi od 60 mg uspoređivala sa skupinom liječenom varfarinom.

*Liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a (VTE)*
Klinički program ispitivanja edoksabana u liječenju venske tromboembolije (VTE) bio je ustrojen tako da se pokaže djelotvornost i sigurnost edoksabana u liječenju DVT-a i PE-a te prevenciji ponavljajućih DVT-a i PE-a.

U ključnom ispitivanju Hokusai-VTE, 8292 ispitanika bilo je randomizirano u skupinu koja je primala početnu terapiju heparinom (enoksaparin ili nefrakcionirani heparin (UFH)) a zatim edoksaban u dozi od 60 mg jedanput na dan ili komparator. U skupini koja je primala komparator, ispitanici su primali početnu terapiju heparinom istodobno s varfarinom, titriranim do ciljnog INR-a od 2,0 do 3,0, a nakon toga samo varfarin. Liječenje je trajalo od 3 mjeseca do najviše 12 mjeseci, što je određivao ispitivač na temelju kliničke slike bolesnika.

Bolesnici liječeni edoksabanom većinom su bili bijelci (69,6%) i azijati (21,0%), 3,8% bili su crnci, dok je njih 5,3% bilo kategorizirano kao „druge rase“.

Terapija je trajala najmanje 3 mjeseca u 3718 (91,6%) ispitanika koji su primali edoksaban naspram 3727 (91,4%) ispitanika koji su primali varfarin; najmanje 6 mjeseci u 3495 (86,1%) ispitanika koji su primali edoksaban naspram 3491 (85,6%) ispitanika koji su primali varfarin; te 12 mjeseci u 1643 (40,5%) ispitanika koji su primali edoksaban naspram 1659 (40,4%) ispitanika koji su primali varfarin.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je recidiv simptomatskog VTE-a, definiran kao kompozitna mjera sastavljena od recidivirajućeg simptomatskog DVT-a, simptomatskog PE-a bez smrtnog ishoda i PE-a sa smrtnim ishodom u ispitanika tijekom 12-mjesečnog razdoblja ispitivanja. Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti uključili su kompozitni klinički ishod sastavljen od recidivirajućeg VTE-a i mortaliteta bilo kojeg uzroka.

Edoksaban u dozi od 30 mg jedanput na dan primjenjivao se u ispitanika s jednim ili više od sljedećih kliničkih čimbenika: umjereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30 – 50 ml/min); tjelesna težina ≤ 60 kg; istodobna primjena inhibitora P-gp-a.

U ispitivanju Hokusai-VTE (tablica 10), edoksaban se pokazao neinferiornim varfarinu u primarnoj mjeri ishoda djelotvornosti, recidivirajućem VTE-u, koji je nastao u 130 od 4118 ispitanika (3,2%) u skupini liječenoj edoksabanom naspram 146 od 4122 ispitanika (3,5%) u skupini liječenoj varfarinom [HR (95% CI): 0,89 (0,70, 1,13); p < 0,0001 za neinferiornost]. U skupini koja je primala varfarin, medijan TTR-a (INR od 2,0 do 3,0) iznosio je 65,6%. U ispitanika sa slikom PE-a (sa ili bez DVT-a), 47 (2,8%) ispitanika koji su primali edoksaban i 65 (3,9%) ispitanika koji su primali varfarin imalo je recidivirajući VTE [HR (95% CI): 0,73 (0,50, 1,06)].

**Tablica 10: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju Hokusai-VTE – mITT populacija, cjelokupno trajanje ispitivanja**

| Primarna mjera ishoda[a] | Edoksaban 60 mg (doza snižena na 30 mg) (N = 4118) | Varfarin (N = 4122) | Edoksaban naspram varfarinu HR (95% CI)[b] p-vrijednost[c] |
|---|---|---|---|
| Svi ispitanici sa simptomatskim recidivirajućim VTE-om[c], n (%) | 130 (3,2) | 146 (3,5) | 0,89 (0,70; 1,13) p-vrijednost < 0,0001 (neinferiornost) |
| PE sa ili bez DVT-a | 73 (1,8) | 83 (2,0) | |
| PE sa smrtnim ishodom/smrt gdje se PE nije mogla isključiti | 24 (0,6) | 24 (0,6) | |
| PE bez smrtnog ishoda | 49 (1,2) | 59 (1,4) | |
| Samo DVT | 57 (1,4) | 63 (1,5) | |

Kratice: CI = interval pouzdanosti; DVT = duboka venska tromboza; mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; HR = omjer hazarda naspram varfarinu; n = broj ispitanika s događajima; N = broj ispitanika u mITT populaciji; PE = plućna embolija; VTE = venski tromboembolijski događaji.

[a] Primarna mjera ishoda djelotvornosti je simptomatski recidivirajući VTE prema stručnoj procjeni (tj. kompozitna mjera ishoda koja uključuje DVT, PE bez smrtnog ishoda i PE sa smrtnim ishodom).

[b] HR, dvostrani CI temelje se na Coxovom regresijskom modelu proporcionalnih hazarda uključujući liječenje i sljedeće čimbenike randomizirane stratifikacije kao kovarijance: početna dijagnoza (PE s DVT-om ili bez njega; samo DVT), početni čimbenici rizika (privremeni čimbenici, svi ostali) i potreba za dozom od 30 mg edoksabana/placeba za edoksaban pri randomizaciji (da/ne).

[c] P-vrijednost odnosi se na unaprijed definiranu marginu neinferiornosti od 1,5.

Od ispitanika kojima je doza snižena na 30 mg (pretežno zbog niske tjelesne težine ili bubrežne funkcije) 15 (2,1%) ispitanika liječenih edoksabanom i 22 (3,1%) ispitanika liječena varfarinom imalo je recidivirajući VTE [HR (95% CI): 0,69 (0,36, 1,34)].

Sekundarna kompozitna mjera ishoda recidivirajućeg VTE-a i mortaliteta bilo kojeg uzroka nastala je u 138 ispitanika (3,4%) u skupini liječenoj edoksabanom i 158 ispitanika (3,9%) u skupini liječenoj varfarinom [HR (95% CI): 0,87 (0,70, 1,10)].

Mortalitet bilo kojeg uzroka (prema stručnoj procjeni) u ispitivanju Hokusai-VTE iznosio je 136 (3,3%) u ispitanika koji su uzimali edoksaban u dozi od 60 mg (dozi sniženoj na 30 mg) za razliku od 130 (3,2%) za varfarin.

U unaprijed određenoj analizi podskupine ispitanika s PE, za 447 (30,6%) ispitanika liječenih edoksabanom i 483 (32,2%) ispitanika liječenih varfarinom ustanovljeno je da imaju PE i N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml. Primarna mjera ishoda djelotvornosti pojavila se u 14 (3,1%) ispitanika liječenih edoksabanom i 30 (6,2%) ispitanika liječenih varfarinom [HR (95% CI): 0,50 (0,26, 0,94)].

Rezultati djelotvornosti u unaprijed određenim glavnim podskupinama (s dozom sniženom po potrebi), uključujući dob, tjelesnu težinu, spol i status funkcije bubrega, bili su sukladni primarnim rezultatima djelotvornosti u ukupne populacije u ovom ispitivanju.

Primarna mjera ishoda sigurnosti primjene bilo je klinički značajno krvarenje (veliko krvarenje ili klinički značajno, ali ne veliko).

Tablica 11 sažeto prikazuje događaje krvarenja prema stručnoj procjeni u svih ispitanika u kojih se analizirala sigurnost primjene u razdoblju liječenja.
Postojalo je značajno smanjenje rizika u skupini koja je primala edoksaban u usporedbi s varfarinom u primarnoj mjeri ishoda sigurnosti primjene, klinički značajnom krvarenju, koje je kompozitni ishod sastavljen od velikog krvarenja ili klinički značajnog, ali ne velikog (CRNM) krvarenja, a koje je nastalo u 349 od 4118 ispitanika (8,5%) u skupini liječenoj edoksabanom i u 423 od 4122 ispitanika (10,3%) u skupini liječenoj varfarinom [HR (95% CI): 0,81 (0,71, 0,94); p = 0,004 za superiornost].

**Tablica 11: Događaji krvarenja u ispitivanju Hokusai-VTE – analiza sigurnosti primjene u razdoblju liječenja[a]**

| | **Edoksaban 60 mg (doza snižena na 30 mg) (N = 4118)** | **Varfarin (N = 4122)** |
|---|---|---|
| **Klinički značajno krvarenje** (veliko i CRNM),[b] n (%) | | |
| n | 349 (8,5) | 423 (10,3) |
| HR (95% CI) | 0,81 (0,71; 0,94) | |
| p-vrijednost | 0,004 (za superiornost) | |
| **Veliko krvarenje** n (%) | | |
| n | 56 (1,4) | 66 (1,6) |
| HR (95% CI) | 0,84 (0,59; 1,21) | |
| ICH sa smrtnim ishodom | 0 | 6 (0,1) |
| ICH bez smrtnog ishoda | 5 (0,1) | 12 (0,3) |
| **CRNM krvarenje** | | |
| n | 298 (7,2) | 368 (8,9) |
| HR (95% CI) | 0,80 (0,68; 0,93) | |
| **Sva krvarenja** | | |
| n | 895 (21,7) | 1056 (25,6) |
| HR (95% CI) | 0,82 (0,75; 0,90) | |

Kratice: ICH = intrakranijalno krvarenje, HR = omjer hazarda naspram varfarinu; CI = interval pouzdanosti; N = broj ispitanika u populaciji za analizu sigurnosti primjene; n = broj događaja; CRNM = klinički značajno, ali ne veliko

[a] Razdoblje liječenja: vrijeme od prve doze ispitivanog lijeka do zadnje doze plus 3 dana.

[b] Primarna mjera ishoda sigurnosti: klinički značajno krvarenje (kompozitni ishod koji čine veliko i klinički značajno, ali ne veliko krvarenje).

U analizi podskupina, od ispitanika u ispitivanju Hokusai-VTE kojima je doza snižena na 30 mg zbog tjelesne težine ≤ 60 kg, umjerenog oštećenja funkcije bubrega ili istodobne primjene inhibitora P-gp-a, 58 (7,9%) ispitanika liječenih dozom edoksabana sniženom na 30 mg i 92 (12,8%) ispitanika liječena varfarinom imalo je veliko krvarenje ili CRNM događaj [HR (95%): 0,62 (0,44, 0,86)].

U ispitivanju Hokusai-VTE, za neto klinički ishod (recidivirajući VTE, veliko krvarenje ili mortalitet bilo kojeg uzroka; modificirana populacija koju se namjeravalo liječiti [mITT], cjelokupno razdoblje ispitivanja) HR (95% CI) bio je 1,00 (0,85, 1,18) kad se edoksaban usporedio s varfarinom.

*Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s NVAF-om i visokim CrCl-om (CrCl > 100 ml/min)*
Dvostruko slijepo randomizirano ispitivanje s posebnom svrhom (E314) provedeno je u 607 bolesnika s NVAF-om i visokim CrCl-om (CrCl > 100 ml/min mjerenim prema Cockcroft-Gaultovoj formuli), a primarni je cilj bio procijeniti farmakokinetiku/farmakodinamiku edoksabana kad se primjenjuje u dozi od 60 mg jednom dnevno naspram primjene od 75 mg jednom dnevno. Osim farmakokinetike/farmakodinamike kao primarne mjere ishoda, ispitivanje je obuhvaćalo procjenu moždanog udara i krvarenja tijekom razdoblja liječenja od 12 mjeseci kao kliničkih mjera ishoda.

Primjenom doze edoksabana od 75 mg jednom dnevno u podskupini ispitanika s visokim CrCl-om (> 100 ml/min) dobilo se povećanje izloženosti od ~25% u usporedbi s izloženošću pri dozi edoksabana od 60 mg jednom dnevno, kako se očekuje.

Broj ispitanika u kojih su, prema stručnoj procjeni, kao kompozitna mjera ishoda djelotvornosti zabilježeni moždani udar/tranzitorna ishemijska ataka (TIA)/sistemski embolijski događaj (SED) bio je ograničen i uključivao je 2 događaja moždanog udara u skupini koja je primala edoksaban u dozi od 60 mg (0,7%; 95% CI: 0,1% do 2,4%) i 3 događaja moždanog udara u skupini koja je primala edoksaban u dozi od 75 mg (1%; 95% CI: 0,2% do 2,9%).

Događaji velikog krvarenja prema stručnoj procjeni zabilježeni su u 2 (0,7%; 95% CI: 0,1% do 2,4%) ispitanika u skupini koja je primala edoksaban u dozi od 60 mg naspram 3 (1,0%; 95% CI: 0,2% do 2,9%) ispitanika u skupini koja je primala edoksaban u dozi od 75 mg. Od 2 velika krvarenja u skupini koja je primala edoksaban u dozi od 60 mg, jedno je krvarenje bilo u važnom području/organu (intraokularno), dok je drugo krvarenje bilo intramuskularno. Od 3 velika krvarenja u skupini koja je primala edoksaban u dozi od 75 mg, 2 su krvarenja bila u važnom području/organu (intracerebralno / 1 smrtni ishod), a 1 krvarenje bilo je u gornjem dijelu probavnog sustava (životno opasno). U skupini koja je primala edoksaban u dozi od 60 mg bilo je također 9 (3%) klinički važnih krvarenja koja nisu velika (CRNM) i 7 (2,3%) CRNM krvarenja u skupini koja je primala edoksaban u dozi od 75 mg.

Osim kliničkog ispitivanja E314, prospektivno, multinacionalno, multicentrično opservacijsko ispitivanje nakon dobivanja odobrenja (ETNA-AF) provedeno je u 10 europskih zemalja i uključilo je 13 980 ispitanika. U toj populaciji 1826 ispitanika imalo je CrCl > 100 ml/min i primalo je edoksaban 60 mg u skladu s kriterijima doziranja navedenim u sažetku opisa svojstava lijeka. Godišnje stope kompozitne mjere ishoda sastavljene od ishemijskog moždanog udara ili sistemske embolije iznosile su 0,39% godišnje, a događaji velikog krvarenja 0,73% godišnje.

Na temelju sveukupnih podataka iz ispitivanja ENGAGE AF, E314 i ETNA-AF, očekuje se da će u bolesnika s NVAF-om i visokom vrijednosti CrCl-a liječenih edoksabanom u dozi od 60 mg godišnja stopa ishemijskog moždanog udara/sistemske embolije iznositi ≤ 1%. Ne očekuje se da bi povećanje doze iznad 60 mg u bolesnika s NVAF-om i visokim CrCl-om (> 100 ml/min) pružilo bolju zaštitu protiv moždanog udara, a može biti povezano s većim brojem štetnih događaja. S obzirom na to, nakon pažljive procjene rizika od pojave tromboembolije i krvarenja u pojedinog bolesnika, u tih se bolesnika preporučuje režim primjene edoksabana u dozi od 60 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.4).

*Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji*
Provedeno je multicentrično, prospektivno, randomizirano, otvoreno ispitivanje s maskiranom procjenom mjere ishoda (ENSURE-AF) u kojem je randomizirano 2199 ispitanika (oni koji prethodno nisu bili liječeni peroralnim antikoagulansima i oni koji su već liječeni) s NVAF-om predviđenih za kardioverziju, kako bi se usporedila primjena edoksabana u dozi od 60 mg jednom dnevno s enoksaparinom/varfarinom radi održavanja terapijskog INR-a od 2,0 do 3,0 (randomizirani 1:1), srednja vrijednost TTR-a uz varfarin bila je 70,8%. Ukupno 2149 ispitanika liječeno je ili edoksabanom (N = 1067) ili enoksaparinom/varfarinom (N = 1082). Ispitanici u skupini koja je liječena edoksabanom primali su 30 mg jednom dnevno ako je bio prisutan jedan ili više sljedećih kliničkih faktora: umjereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30 – 50 ml/min), mala tjelesna težina (≤ 60 kg) ili istodobna primjena specifičnih inhibitora P-gp-a. U većine ispitanika u skupinama koje su primale edoksaban i varfarin bila je provedena kardioverzija (83,7% i 78,9%) ili je konverzija nastupila spontano (6,6% i 8,6%). Provedena je kardioverzija vođena TEE-om (unutar 3 dana od početka liječenja) ili konvencionalna kardioverzija (uz najmanje 21 dan predliječenja). Poslije kardioverzije ispitanici su zadržani na liječenju 28 dana.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je kompozitni ishod koji su činili svi moždani udari, sistemski embolijski događaji (SED), infarkt miokarda (MI) i kardiovaskularna (CV) smrtnost. U skupini koja je primala edoksaban (N = 1095) pojavilo se ukupno 5 (0,5%; 95% CI 0,15% – 1,06%) događaja, a u skupini koja je primala varfarin (N = 1104) bilo je 11 (1,0%; 95% CI 0,50% – 1,78%)

događaja; omjer izgleda 0,46 (95% CI 0,12 – 1,43); za analizu ITT skupine cjelokupno razdoblje ispitivanja trajalo je prosječno 66 dana.

Primarna mjera ishoda sigurnosti bio je kompozitni ishod koji su činila velika i klinički značajna, ali ne velika (CRNM) krvarenja. Ukupno 16 (1,5%; 95% CI 0,86% – 2,42%) događaja nastalo je u ispitanika liječenih edoksabanom (N = 1067) i 11 (1,0%; 95% CI 0,51% – 1,81%) događaja u onih liječenih varfarinom (N = 1082); omjer izgleda 1,48 (95% CI 0,64 – 3,55); analiza sigurnosti odnosila se na razdoblje trajanja liječenja.

Ovo eksploratorno ispitivanje pokazalo je niske stope velikih i CRNM krvarenja te tromboembolije kod kardioverzije u obje terapijske skupine.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost, djelotvornost, farmakokinetika i farmakodinamika edoksabana u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do 18. godine s VTE-om i srčanim bolestima koji su pod rizikom od trombotskih događaja procijenjene su u dva ispitivanja faze 3, Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE (vidjeti dio 4.2). Ključno pedijatrijsko ispitivanje, Hokusai VTE PEDIATRICS, opisano je u nastavku.

Ključno ispitivanje (Hokusai VTE PEDIATRICS) bilo je otvoreno, randomizirano, multicentrično, kontrolirano ispitivanje faze 3 provedeno radi procjene farmakokinetike i farmakodinamike edoksabana te usporedbe djelotvornosti i sigurnosti primjene edoksabana i antikoagulacijske terapije kao standardne skrbi (kontrolna skupina) u pedijatrijskih ispitanika u dobi od rođenja do manje od 18 godina s potvrđenom venskom tromboembolijom (VTE).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je kompozitna mjera ishoda koja se sastojala od simptomatske ponavljajuće venske tromboembolijske bolesti, smrti kao posljedice VTE-a i nepromijenjenog ili produljenog trombotskog opterećenja tijekom razdoblja od prva 3 mjeseca (za pedijatrijske bolesnike u dobi od rođenja do manje od 6 mjeseci planirano trajanje liječenja iznosilo je od 6 do 12 tjedana).

Doze edoksabana ispitane u ispitivanju Hokusai VTE PEDIATRICS određene su prema dobi i tjelesnoj težini. Sniženja doze preporučena su na temelju kliničkih čimbenika, uključujući funkciju bubrega i istodobnu primjenu inhibitora P-gp-a (tablica 12).

**Tablica 12: Doze edoksabana ispitane u ispitivanju Hokusai VTE PEDIATRICS**

| **Dob u vrijeme davanja pristanka** | **Tjelesna težina** | **Doza (tableta)[a]** | **Doza (suspenzija)[a]** | **Sniženje doze[b]** |
|---|---|---|---|---|
| od 12 do < 18 godina | ≥ 60 kg | 60 mg | NP | 45 mg |
| | ≥ 30 i < 60 kg | 45 mg | NP | 30 mg |
| | < 5. percentil za dob | 30 mg | NP | NP |
| od 6 do < 12 godina | < 60 kg; doziranje na temelju mg/kg | NP | 1,2 mg/kg (maksimum 45 mg) | 0,8 mg/kg (maksimum 45 mg) |
| od 2 do < 6 godina | doziranje na temelju mg/kg | NP | 1,4 mg/kg (maksimum 45 mg) | 0,7 mg/kg (maksimum 24 mg) |
| od 6 mjeseci do < 2 godine | doziranje na temelju mg/kg | NP | 1,5 mg/kg (maksimum 45 mg) | 0,75 mg/kg (maksimum 24 mg) |
| > 28 dana do < 6 mjeseci | doziranje na temelju mg/kg | NP | 0,8 mg/kg (maksimum 12 mg) | 0,4 mg/kg (maksimum 6 mg) |
| od rođenja (38 tjedana trudnoće) do ≤ 28 dana | doziranje na temelju mg/kg | NP | 0,4 mg/kg (maksimum 6 mg) | 0,4 mg/kg (maksimum 6 mg) |

NP = nije primjenjivo

[a] Ispitanici su dobili upute da uzimaju edoksaban (tablete ili granule) peroralno jedanput na dan, u isto vrijeme svaki dan, s hranom ili bez nje. Tablete su trebali progutati s čašom vode.
[b] Na temelju kliničkih čimbenika, uključujući funkciju bubrega (umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) 10 – 20, 20 – 35, 30 – 50 ml/min/1,73m$^2$ za ispitanike u dobi > 4 i ≤ 8 tjedana, > 8 tjedana i ≤ 2 godine, > 2 i ≤ 12 godina; eGFR 35 – 55 ml/min/1,73m$^2$ za dječake u dobi > 12 i < 18 godina; i eGFR 30 – 50 ml/min/1,73m$^2$ za djevojčice u dobi > 12 i < 18 godina) i istodobnu primjenu inhibitora P-gp-a (npr.: ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol).

U ispitivanje je randomizirano ukupno 290 ispitanika: 147 u skupinu koja je liječena edoksabanom i 143 u kontrolnu skupinu koja je liječena standardnom skrbi, s time da je 286 ispitanika primilo najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka (mITT); 145 ispitanika u skupini liječenoj edoksabanom i 141 ispitanik u kontrolnoj skupini. Približno polovica od ukupnog broja ispitanika bili su muškarci (52,4%), a od liječenih ispitanika većina su bili bijelci (177 [61,9%] ispitanika). Srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je 45,35 kg, a srednja vrijednost ITM-a bila je 20,4 kg/m$^2$. Ukupno 167 (58,4%) ispitanika činilo je dobnu kohortu od 12 do < 18 godina, 44 (15,4%) ispitanika dobnu kohortu od 6 do < 12 godina, 31 (10,8%) ispitanik bio je u dobnoj kohorti od 2 do < 6 godina, 28 (9,8%) ispitanika u dobnoj kohorti od 6 mjeseci do < 2 godine, a 16 (5,6%) ispitanika u dobnoj kohorti od 0 do < 6 mjeseci. Ukupno 28-ero (19,3%) djece iz skupine liječene edoksabanom i 31 (22,0%) dijete iz kontrolne skupine imalo je neoplazmu u anamnezi. Vrsta indeksnog događaja bio je DVT s PE-om ili bez njega u 125-ero (86,2%) od 145-ero djece u skupini koja je liječena edoksabanom i u 121 (85,8%) od 141 djeteta u kontrolnoj skupini, dok se preostalih 20 (13,8%) slučajeva u skupini liječenoj edoksabanom i 20 (14,2%) u kontrolnoj skupini odnosilo na PE bez DVT-a. DVT je bio najčešće lokaliziran u donjim udovima (50 (34,5%) slučajeva u skupini liječenoj edoksabanom i 44 (31,2%) slučaja u kontrolnoj skupini), gornjim udovima (22 (15,2%) naspram 24 (17,0%)) i cerebralnom venskom sinusu (27 (18,6%) naspram 21 (14,9%)).

Omjer hazarda (HR) u skupini liječenoj edoksabanom naspram kontrolne skupine liječene standardnom skrbi iznosio je 1,01 (95% CI: od 0,59 do 1,72). Gornja granica 95% CI (1,72) premašila je unaprijed definiranu marginu neinferiornosti od 1,5 i stoga neinferiornost edoksabana naspram liječenja standardnom skrbi nije bila potvrđena (vidjeti tablicu 13).

**Tablica 13: Primarna kompozitna mjera ishoda djelotvornosti prema stručnoj procjeni – glavno razdoblje liječenja (mITT skup podataka za analizu)**

| | **Edoksaban (N = 145)** | **Standardna skrb (N = 141)** |
|---|---|---|
| Ispitanici s događajima (n, %) | 26 (17,9) | 31 (22,0) |
| Simptomatski ponavljajući VTE (n, %) | 5 (3,4) | 2 (1,4) |
| PE s DVT-om ili bez njega (n, %) | 0 | 1 (0,7) |
| PE sa smrtnim ishodom (n, %) | 0 | 0 |
| PE bez smrtnog ishoda (n, %) | 0 | 1 (0,7) |
| Samo DVT (n, %) | 5 (3,4) | 1 (0,7) |
| DVT sa smrtnim ishodom (n, %) | 0 | 0 |
| DVT bez smrtnog ishoda (n, %) | 4 (2,8) | 0 |
| Neobjašnjena smrt, ne može se isključiti VTE (n, %) | 1 (0,7) | 1 (0,7) |
| Nema promjene ili produljenja trombotskog opterećenja na temelju slikovnih pretraga (n, %) | 21 (14,5) | 29 (20,6) |
| Omjer hazarda[a] | 1,01 | - |
| 2-strani 95 % CI za omjer hazarda | (0,59; 1,72) | - |

CI = interval pouzdanosti; DVT = duboka venska tromboza; mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; PE = plućna embolija; VTE = venska tromboembolija
[a] Omjer hazarda za edoksaban naspram liječenja standardnom skrbi.
Napomena: Primarna kompozitna mjera ishoda djelotvornosti prema stručnoj procjeni uključuje simptomatski ponavljajući VTE, smrt kao posljedicu VTE-a i stanje bez promjene ili produljenja trombotskog opterećenja na temelju slikovnih pretraga.
Napomena: Glavno razdoblje liječenja definirano je kao razdoblje od randomizacije do pregleda u 3. mjesecu + 3 dana.

Primarna mjera ishoda za sigurnost bila je kombinacija događaja velikih i CRNM krvarenja tijekom glavnog razdoblja liječenja (3 mjeseca + 3 dana).

Rezultati za sigurnost primjene bili su usporedivi između skupine liječene edoksabanom i kontrolne skupine liječene standardnom skrbi. U ukupno 3 (2,1%) ispitanika iz skupine liječene edoksabanom i 5 (3,5%) ispitanika iz kontrolne skupine zabilježen je najmanje 1 stručnom procjenom potvrđen događaj velikog i CRNM krvarenja u glavnom razdoblju liječenja i tijekom trajanja liječenja [HR (95% CI): 0,60 (0,139; 2,597)].

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene edoksabana u tabletama, edoksaban se apsorbira uz vršne koncentracije u plazmi unutar 1 – 2 sata. Apsolutna bioraspoloživost je približno 62%. Hrana povećava vršnu izloženost edoksabanu u tabletama u različitoj mjeri, ali ima minimalni učinak na ukupnu izloženost. U ispitivanjima ENGAGE AF-TIMI 48 i Hokusai-VTE, kao i u ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti u pedijatrijskih bolesnika, edoksaban se primjenjivao s hranom ili bez nje. Edoksaban je slabo topiv pri vrijednosti pH 6,0 ili višoj. Istodobna primjena s inhibitorima protonske pumpe nije imala značajan utjecaj na izloženost edoksabanu.

U ispitivanju provedenom u 30 zdravih ispitanika, vrijednosti AUC-a i $C_{max}$ za edoksaban u dozi od 60 mg bile su bioekvivalentne cjelovitoj tableti i kad je zdrobljena tableta izmiješana s pireom od jabuka i primijenjena peroralno ili izmiješana u vodi i primijenjena kroz nazogastričnu sondu.
S obzirom na predvidljiv farmakokinetički profil edoksabana koji je proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti iz ovog ispitivanja vjerojatno su primjenjivi i za niže doze edoksabana.

Distribucija

Raspodjela je bifazična. Volumen distribucije je 107 (19,9) l srednja vrijednost (SD).
*In vitro* vezanje za proteine plazme je približno 55%. Nema klinički značajnog nakupljanja edoksabana (omjer nakupljanja 1,14) kod doziranja jedanput na dan. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 3 dana.

Biotransformacija

Edoksaban se u plazmi pretežno nalazi u nepromijenjenom obliku. Edoksaban se metabolizira hidrolizom (posredovanom karboksilesterazom 1), konjugacijom ili oksidacijom CYP3A4/5 (< 10%). Edoksaban ima tri djelatna metabolita. Glavni metabolit (M-4) nastaje hidrolizom i djelatan je, a izloženost tom metabolitu manja je od 10% izloženosti izvornom spoju u zdravih ispitanika. Izloženost drugim metabolitima manja je od 5%. Edoksaban je supstrat efluksnog prijenosnika P-gp-a, ali nije supstrat prijenosnika za unos, kao što su polipeptidni prijenosnik organskih aniona OATP1B1, prijenosnici organskih aniona OAT1 ili OAT3 ili prijenosnik organskih kationa OCT2. Njegov djelatni metabolit je supstrat prijenosnika OATP1B1.

Eliminacija

Procjenjuje se da je ukupni klirens u zdravih ispitanika 22 (± 3) l/sat; 50% se uklanja putem bubrega (11 l/sat). Bubrežnim klirensom uklanja se približno 35% primijenjene doze. Metabolizam i izlučivanje putem žuči/crijeva zaslužno je za preostali klirens. Kod oralne primjene, $t_{½}$ iznosi od 10 do 14 sati.

Linearnost/nelinearnost

Edoksaban pokazuje farmakokinetiku približno proporcionalnu dozi u rasponu doza od 15 mg do 60 mg u zdravih ispitanika.

Posebne populacije

*Starije osobe*
Kad su u obzir uzeti funkcija bubrega i tjelesna težina, dob nije imala dodatni klinički značajn učinak na farmakokinetiku edoksabana u analizi populacijske farmakokinetike u ključnom ispitivanju faze 3 kod NVAF-a (ENGAGE AF-TIMI 48).

*Oštećenje funkcije bubrega*
AUC u plazmi u ispitanika s blagim (CrCl > 50 – 80 ml/min), umjerenim (CrCl 30 – 50 ml/min) i teškim (CrCl < 30 ml/min ali ne na dijalizi) oštećenjem funkcije bubrega bio je povećan za 32%, 74% odnosno 72% u odnosu na onaj kod ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega mijenja se profil metabolita i djelatni metaboliti se stvaraju u većoj količini.
Između koncentracije edoksabana u plazmi i njegovog inhibicijskog djelovanja na FXa postoji linearna korelacija bez obzira na funkciju bubrega.
Ispitanici s ESRD-om na peritonejskoj dijalizi imali su 93% veću ukupnu izloženost u usporedbi sa zdravim ispitanicima.
Populacijsko farmakokinetičko modeliranje pokazuje da se izloženost skoro pa udvostručuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 15 – 29 ml/min) u odnosu na onu kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Tablica 14 u nastavku pokazuje inhibicijsko djelovanje edoksabana na FXa prema kategoriji CrCl-a u pojedinoj indikaciji.

**Tablica 14: Inhibicijsko djelovanje edoksabana na FXa prema CrCl-u**

| **Doza edoksabana** | **CrCl (ml/min)** | **Inhibicijsko djelovanje edoksabana na FXa nakon doze (IU/ml)[1]** | **Inhibicijsko djelovanje edoksabana na FXa prije doze (IU/ml)[2]** |
|---|---|---|---|
| | Medijan [raspon: 2,5 – 97,5%] | | |
| Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: NVAF | | | |
| 30 mg jedanput na dan | ≥ 30 do ≤ 50 | 2,92 [0,33 – 5,88] | 0,53 [0,11 – 2,06] |
| 60 mg jedanput na dan* | > 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] |
| Liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a (VTE) | | | |
| 30 mg jedanput na dan | ≥ 30 do ≤ 50 | 2,21 [0,14 – 4,47] | 0,22 [0,00 – 1,09] |
| 60 mg jedanput na dan* | > 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] |

*Sniženje doze na 30 mg zbog niske tjelesne težine ≤ 60 kg ili određenih istodobno primijenjenih inhibitora P-gp-a.

[1] „Nakon doze“ odgovara vrijednosti $C_{max}$ (uzorci nakon doze uzeti su 1 – 3 sata poslije primjene edoksabana).

[2] „Prije doze“ odgovara vrijednosti $C_{min}$.

Iako liječenje edoksabanom ne zahtijeva rutinsko praćenje, učinak na antikoagulaciju može se procijeniti kalibriranim kvantitativnim anti-FXa testom, koji može biti koristan u iznimnim situacijama kada poznavanje izloženosti edoksabanu može pomoći kao informacija kod donošenja kliničkih odluka, npr. kod predoziranja i hitnih kirurških zahvata (vidjeti također dio 4.4).

Četverosatna hemodijaliza smanjila je ukupnu izloženost edoksabanu za manje od 9%.

*Oštećenje funkcije jetre*

Pokazalo se da su farmakokinetika i farmakodinamika u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre usporedive s onima u kontrolnoj skupini sličnih zdravih ispitanika. Edoksaban nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

*Spol*
Kad se u obzir uzela tjelesna težina, spol nije imao dodatni klinički značajni učinak na farmakokinetiku edoksabana u analizi populacijske farmakokinetike u ispitivanju faze 3 kod NVAF-a (ENGAGE AF-TIMI 48).

*Etničko porijeklo*
U analizi populacijske farmakokinetike u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, vršna i ukupna izloženost u bolesnika azijskog podrijetla i bolesnika koji nisu bili azijskog podrijetla bile su usporedive.

*Pedijatrijska populacija*
Farmakokinetika edoksabana procijenjena je pomoću modela populacijske farmakokinetike u 208 pedijatrijskih ispitanika u 3 klinička ispitivanja (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE i farmakokinetičko/farmakodinamičko ispitivanje s primjenom jedne doze). U analizi populacijske farmakokinetike uključeni su farmakokinetički podaci dobiveni u 141 pedijatrijskog ispitanika uključenog u ispitivanja Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE. Izloženost edoksabanu u pedijatrijskih ispitanika bila je uglavnom unutar raspona izloženosti zabilježene u odraslih bolesnika, ali je u 20 – 30% adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina izloženost bila manja nego u odraslih bolesnika koji su primali tablete edoksabana od 60 mg. U ispitivanjima Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE, opažene geometrijske sredine najnižih vrijednosti izloženosti edoksabanu u pedijatrijskoj populaciji iznosile su 7,8 ng/ml u ispitanika u dobi od 0 do < 6 mjeseci (N = 10), 8,6 ng/ml u onih u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine (N = 19), 7,4 ng/ml u ispitanika u dobi od 2 do < 6 godina (N = 37), 13,7 ng/ml u ispitanika u dobi od 6 do < 12 godina (N = 37) i 10,8 ng/ml u ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina (N = 39).

*Tjelesna težina*
U analizi populacijske farmakokinetike u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 kod NVAF-a, u bolesnika s medijanom niske tjelesne težine (55 kg) $C_{max}$ i AUC bili su povećani za 40% odnosno 13% u usporedbi s bolesnicima s medijanom visoke tjelesne težine (84 kg). U kliničkim ispitivanjima faze 3 (u indikacijama NVAF i VTE), bolesnicima s tjelesnom težinom ≤ 60 kg doza edoksabana bila je snižena za 50% i imala je sličnu djelotvornost, a bilo je i manje krvarenja u usporedbi s varfarinom.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

PT, INR, aPTT i anti-FXa linearno koreliraju s koncentracijama edoksabana u odraslih. Linearna korelacija između aktivnosti anti-FXa i koncentracije edoksabana u plazmi opažena je i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do 18. godine. Ukupno gledano, farmakokinetički i farmakodinamički odnosi u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do 18. godine bili su slični onima u odraslih bolesnika s VTE-om. Međutim, varijabilnost u farmakodinamici izazvala je znatnu nesigurnost u procjeni tog odnosa.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala ili fototoksičnosti.

Reproduktivna toksičnost

Edoksaban je u višim dozama izazvao vaginalno krvarenje u štakora i kunića, ali nije imao učinka na reproduktivnu sposobnost roditeljskih štakora.

U štakora nisu opaženi učinci na plodnost mužjaka ili ženki.

U reproduktivnim ispitivanjima na životinjama, u kunića se pokazala povećana incidencija varijacija žučnog mjehura pri dozi od 200 mg/kg, što je približno 65 puta veća doza od maksimalne preporučene doze za ljude (MRHD) od 60 mg na dan koja se temelji na ukupnoj površini tijela u mg/m$^2$. Povećani

postimplantacijski gubici opaženi su u štakora pri dozi od 300 mg/kg na dan (približno 49 puta većoj od MRHD) te u kunića pri dozi od 200 mg/kg na dan (približno 65 puta većoj od MRHD).

Edoksaban se izlučuje u mlijeku ženki štakora tijekom laktacije.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Djelatna tvar edoksabantosilat postojan je u okolišu (upute za zbrinjavanje vidjeti u dijelu 6.6).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol (E421)
prethodno geliran škrob
krospovidon (E1202)
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

hipromeloza (E464)
makrogol (8000)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
karnauba vosak

*Roteas 15 mg filmom obložene tablete*
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

*Roteas 30 mg filmom obložene tablete*
željezov oksid, crveni (E172)

*Roteas 60 mg filmom obložene tablete*
željezov oksid, žuti (E172)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

5 godina

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Roteas 15 mg filmom obložene tablete

PVC/aluminijski blisteri u kutijama s 10 filmom obloženih tableta.

PVC/aluminijski perforirani blisteri s jediničnim dozama u kutijama od 10 x 1 filmom obložene tablete.

Roteas 30 mg filmom obložene tablete

PVC/aluminijski blisteri u kutijama s 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmom obloženih tableta.
PVC/aluminijski perforirani blisteri s jediničnim dozama u kutijama od 10 x 1, 50 x 1 i 100 x 1 filmom obloženom tabletom.
HDPE bočice s PP zatvaračem koje sadrže 90 filmom obloženih tableta.

Roteas 60 mg filmom obložene tablete

PVC/aluminijski blisteri u kutijama s 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmom obloženih tableta.
PVC/aluminijski perforirani blisteri s jediničnim dozama u kutijama od 10 x 1, 50 x 1 i 100 x 1 filmom obloženom tabletom.
HDPE bočice s PP zatvaračem koje sadrže 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Njemačka

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roteas 15 mg filmom obložene tablete

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg filmom obložene tablete

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

Roteas 60 mg filmom obložene tablete

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

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. travnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 9. prosinca 2021.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

**PRILOG II.**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Njemačka

## B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

## C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Roteas u promet u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući načine priopćavanja, oblike distribucije i sve druge vidove programa.

Cilj edukacijskog programa je smanjiti rizik od ozbiljnih krvarenja ili hemoragija u bolesnika liječenih lijekom Roteas tako što će liječnici koji propisuju lijek biti o tome obaviješteni i što će dobiti smjernice za odgovarajući odabir bolesnika, ispravno doziranje, kao i upravljanje rizikom.
Cilj tog programa također je osigurati da zdravstveni djelatnici koji namjeravaju propisivati lijek Roteas znaju da postoji kartica s upozorenjima za bolesnika i da tu karticu treba dati svim bolesnicima koji se liječe lijekom Roteas i zajedno je s njima pregledati.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je Roteas u prometu, svi zdravstveni djelatnici za koje se očekuje da će primjenjivati lijek Roteas dobiju sljedeći edukacijski materijal:
- Sažetak opisa svojstava lijeka

- Vodič za zdravstvene djelatnike koji propisuju lijek
- Karticu s upozorenjima za bolesnika

Vodič za zdravstvene djelatnike koji propisuju lijek sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- relevantne informacije o riziku od krvarenja
- podatke o populaciji koja može imati veći rizik od krvarenja
- kontraindikacije
- preporuke za prilagodbu doze u rizičnim populacijama, uključujući bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, niskom tjelesnom težinom i one koji istodobno uzimaju neke inhibitore P-gp-a
- smjernice za zamjenu drugog lijeka Roteasom i obrnuto
- smjernice u vezi s kirurškim zahvatom ili invazivnim postupkom te privremenim prekidom primjene
- postupanje u slučaju predoziranja i krvarenja
- uporaba testova koagulacije i njihovo tumačenje
- napomenu da svi bolesnici moraju dobiti karticu s upozorenjima za bolesnika i savjete o:
  - znakovima ili simptomima krvarenja i kada da potraže pomoć zdravstvenog djelatnika
  - važnosti pridržavanja liječenja
  - potrebi da uvijek sa sobom nose karticu s upozorenjima za bolesnika
  - potrebi da obavijeste zdravstvene djelatnike o tome da uzimaju lijek Roteas ako se moraju podvrgnuti nekom kirurškom zahvatu ili invazivnom postupku.

Kartica s upozorenjima za bolesnika treba sadržavati sljedeće ključne poruke o sigurnosti primjene:

- znakovi i simptomi krvarenja i kada potražiti pomoć
- važnost pridržavanja liječenja
- potreba da uvijek sa sobom nose karticu s upozorenjima za bolesnika
- potreba da obavijeste zdravstvene djelatnike o tome da uzimaju lijek Roteas ako se moraju podvrgnuti nekom kirurškom zahvatu ili invazivnom postupku.

**PRILOG III.**

**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

# A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA 15 MG**

## 1. NAZIV LIJEKA

Roteas 15 mg filmom obložene tablete
edoksaban

## 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg edoksabana (u obliku edoksabantosilata).

## 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

## 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
10 x 1 filmom obložena tableta

## 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

## 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

## 8. ROK VALJANOSTI

EXP

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Njemačka

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1152/001 10 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1152/002 10 x 1 filmom obložena tableta

## 13. BROJ SERIJE

Lot

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Roteas 15 mg

## 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

## 18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER S 10 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA ZA 15 MG**

## 1. NAZIV LIJEKA

Roteas 15 mg filmom obložene tablete
edoksaban

## 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie (logo)

## 3. ROK VALJANOSTI

EXP

## 4. BROJ SERIJE

Lot

## 5. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA S 10 x 1 FILMOM OBLOŽENOM TABLETOM ZA 15 MG**

## 1. NAZIV LIJEKA

Roteas 15 mg filmom obložene tablete
edoksaban

## 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie (logo)

## 3. ROK VALJANOSTI

EXP

## 4. BROJ SERIJE

Lot

## 5. DRUGO

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA 30 MG**

## 1. NAZIV LIJEKA

Roteas 30 mg filmom obložene tablete
edoksaban

## 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg edoksabana (u obliku edoksabantosilata).

## 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

## 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
10 x 1 filmom obložena tableta
50 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

## 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

## 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

## 8. ROK VALJANOSTI

EXP

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Njemačka

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 13. BROJ SERIJE

Lot

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Roteas 30 mg

## 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

## 18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER S 10 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA ZA 30 MG**

## 1. NAZIV LIJEKA

Roteas 30 mg filmom obložene tablete
edoksaban

## 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie (logo)

## 3. ROK VALJANOSTI

EXP

## 4. BROJ SERIJE

Lot

## 5. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER S 14 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA ZA 30 MG**

## 1. NAZIV LIJEKA

Roteas 30 mg filmom obložene tablete
edoksaban

## 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie (logo)

## 3. ROK VALJANOSTI

EXP

## 4. BROJ SERIJE

Lot

## 5. DRUGO

Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA S 10 x 1 FILMOM OBLOŽENOM TABLETOM ZA 30 MG**

## 1. NAZIV LIJEKA

Roteas 30 mg filmom obložene tablete
edoksaban

## 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie (logo)

## 3. ROK VALJANOSTI

EXP

## 4. BROJ SERIJE

Lot

## 5. DRUGO

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**KUTIJA I NALJEPNICA ZA HDPE BOČICU ZA 30 MG**

## 1. NAZIV LIJEKA

Roteas 30 mg filmom obložene tablete
edoksaban

## 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg edoksabana (u obliku edoksabantosilata).

## 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

## 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 filmom obloženih tableta

## 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

## 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

## 8. ROK VALJANOSTI

EXP

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Njemačka

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1152/029 90 filmom obloženih tableta (HDPE bočica)

## 13. BROJ SERIJE

Lot

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept. (primjenjivo samo za naljepnicu na bočici)

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Roteas 30 mg (primjenjivo samo za kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu na bočici)

## 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. (primjenjivo samo za kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu na bočici)

## 18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC (primjenjivo samo za kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu na bočici)
SN (primjenjivo samo za kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu na bočici)
NN (primjenjivo samo za kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu na bočici)

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA 60 MG**

## 1. NAZIV LIJEKA

Roteas 60 mg filmom obložene tablete
edoksaban

## 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg edoksabana (u obliku edoksabantosilata).

## 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

## 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
10 x 1 filmom obložena tableta
50 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta

## 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

## 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

## 8. ROK VALJANOSTI

EXP

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Njemačka

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 13. BROJ SERIJE

Lot

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Roteas 60 mg

## 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

## 18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER S 10 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA ZA 60 MG**

## 1. NAZIV LIJEKA

Roteas 60 mg filmom obložene tablete
edoksaban

## 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie (logo)

## 3. ROK VALJANOSTI

EXP

## 4. BROJ SERIJE

Lot

## 5. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER S 14 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA ZA 60 MG**

## 1. NAZIV LIJEKA

Roteas 60 mg filmom obložene tablete
edoksaban

## 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie (logo)

## 3. ROK VALJANOSTI

EXP

## 4. BROJ SERIJE

Lot

## 5. DRUGO

Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA S 10 x 1 FILMOM OBLOŽENOM TABLETOM ZA 60 MG**

## 1. NAZIV LIJEKA

Roteas 60 mg filmom obložene tablete
edoksaban

## 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie (logo)

## 3. ROK VALJANOSTI

EXP

## 4. BROJ SERIJE

Lot

## 5. DRUGO

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**KUTIJA I NALJEPNICA ZA HDPE BOČICU ZA 60 MG**

## 1. NAZIV LIJEKA

Roteas 60 mg filmom obložene tablete
edoksaban

## 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg edoksabana (u obliku edoksabantosilata).

## 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

## 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 filmom obloženih tableta

## 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

## 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

## 8. ROK VALJANOSTI

EXP

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Njemačka

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1152/030 90 filmom obloženih tableta (HDPE bočica)

## 13. BROJ SERIJE

Lot

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept. (primjenjivo samo za naljepnicu na bočici)

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Roteas 60 mg (primjenjivo samo za kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu na bočici)

## 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. (primjenjivo samo za kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu na bočici)

## 18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC (primjenjivo samo za kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu na bočici)
SN (primjenjivo samo za kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu na bočici)
NN (primjenjivo samo za kutiju, nije primjenjivo za naljepnicu na bočici)

**KARTICA S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA**

## KARTICA S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA

**Roteas**
filmom obložene tablete
**edoksaban**

Molimo Vas da uvijek nosite ovu karticu sa sobom.

Pokažite je liječniku, ljekarniku, kirurgu ili zubaru prije svakog liječenja ili zahvata.

### INFORMACIJE O BOLESNIKU

Ime bolesnika:

Datum rođenja:

U hitnom slučaju, molimo da se obratite:

Ime:

Broj telefona:

### INFORMACIJE O LIJEČENJU
(Ispunjava liječnik)

Roteas je propisan jedanput na dan u dozi od: mg

Početak liječenja: / (mm/gg)

Krvna grupa:

Drugi lijekovi/bolesti:

### INFORMACIJE O LIJEČNIKU KOJI PROPISUJE LIJEK

Za dodatne informacije ili u hitnom slučaju, obratite se:

Ime liječnika:

Telefonski broj, žig ordinacije:

Potpis liječnika:

### INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

- Roteas je oralni antikoagulans, inhibitor faktora Xa.
- Kad je potreban invazivni postupak, primjenu Roteasa treba prekinuti najmanje 24 sata prije i primijeniti odgovarajući oprez.
- Roteas može povećati rizik od krvarenja. U slučaju klinički značajnog krvarenja, odmah obustavite liječenje.

- Testovi koagulacije kao što su međunarodni normalizirani omjer (INR), protrombinsko vrijeme (PV) ili aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) nisu korisne mjere učinka Roteasa. Međutim, kalibrirani test za određivanje anti-faktora Xa može dati korisnu informaciju kod donošenja kliničke odluke.

Molimo da pročitate Sažetak opisa svojstava lijeka za dodatne informacije.

Berlin-Chemie [LOGO]

## O LIJEČENJU

Propisan Vam je Roteas, antikoagulantni lijek, koji razrjeđuje krv i pomaže u sprječavanju nastanka krvnih ugrušaka. Važno je da uzimate ovaj lijek točno prema uputama liječnika.

- Ako propustite dozu, odmah je uzmite i zatim nastavite sljedećeg dana prema uobičajenom rasporedu – nemojte istog dana uzeti dvostruko veću dozu od propisane.
- Nemojte početi uzimati nikakve druge lijekove (uključujući one u slobodnoj prodaji) a da se prethodno niste posavjetovali s liječnikom.
- Nemojte prestati uzimati Roteas a da se prethodno niste posavjetovali s liječnikom jer Vam to može povećati rizik od nastanka krvnog ugruška.
- Molimo da pročitate Uputu o lijeku koju možete pronaći u svakom pakiranju Roteasa.

## KADA ZATRAŽITI SAVJET LIJEČNIKA

RIZIK OD KRVARENJA

Uzimanje antikoagulantnog lijeka kao što je Roteas može Vam povećati rizik od krvarenja. Stoga je važno da budete upoznati s mogućim znakovima i simptomima krvarenja i da se **odmah** obratite svom liječniku ako Vam se pojavi nešto od sljedećeg:

- modrice ili potkožno krvarenje
- krv u mokraći
- iskašljavanje krvi
- povraćanje krvi ili sadržaja koji izgleda kao mljevena kava
- krvarenje iz nosa ili posjekotine kojima treba puno vremena da prestanu
- stolica boje katrana
- omaglica ili iznenadna glavobolja
- neobjašnjivi umor
- nenormalno krvarenje iz rodnice, uključujući jaču ili dugotrajniju menstruaciju.

Molimo da se obratite svom liječniku ako osjetite ikakve neobične simptome.

**B. UPUTA O LIJEKU**

**Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

**Roteas 15 mg filmom obložene tablete**
**Roteas 30 mg filmom obložene tablete**
**Roteas 60 mg filmom obložene tablete**
edoksaban

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Roteas i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Roteas
3. Kako uzimati Roteas
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Roteas
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije


## 1. Što je Roteas i za što se koristi

Roteas sadrži djelatnu tvar edoksaban i pripada skupini lijekova koji se zovu antikoagulansi. Ovaj lijek pomaže u sprječavanju stvaranja krvnih ugrušaka. Djeluje tako što blokira djelovanje faktora Xa, koji je važna komponenta zgrušavanja krvi.

Roteas se primjenjuje u odraslih za:
- **sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u mozgu** (moždani udar) **i drugim krvnim žilama u tijelu** ako imaju vrstu nepravilnog srčanog ritma koji se zove nevalvularna fibrilacija atrija i još barem jedan dodatni čimbenik rizika, kao što su zatajenje srca, prethodni moždani udar ili visoki krvni tlak
- **liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu** (duboka venska tromboza) **i krvnim žilama pluća** (plućna embolija) te za **sprječavanje ponovnog nastanka krvnih ugrušaka** u krvnim žilama nogu i/ili pluća.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Roteas

**Nemojte uzimati Roteas**

- ako ste alergični na edoksaban ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako aktivno krvarite
- ako imate bolest ili stanje koje povećava rizik od ozbiljnog krvarenja (npr. vrijed želuca, ozljedu mozga ili krvarenje u mozak ili nedavni kirurški zahvat na mozgu ili očima)
- ako uzimate druge lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi (npr. varfarin, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ili heparin), osim kod promjene antikoagulacijske terapije ili kod primanja heparina kroz vensku ili arterijsku liniju da bi ostala prohodna
- ako imate bolest jetre zbog koje je povećan rizik od krvarenja
- ako imate nekotrolirani povišeni krvni tlak
- ako ste trudni ili dojite.

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Roteas:
- ako imate povećan rizik od krvarenja, što bi moglo biti u slučaju da imate neko od sljedećih stanja:
  - završni stadij bolesti bubrega ili ako ste na dijalizi
  - tešku bolest jetre
  - poremećaj krvarenja
  - tegobe s krvnim žilama u pozadini oka (retinopatija)
  - nedavno krvarenje u mozak (intrakranijalno ili intracerebralno krvarenje)
  - tegobe s krvnim žilama u mozgu ili kralježnici
- ako imate mehanički srčani zalistak.

Roteas 15 mg smije se primjenjivati samo kad se Roteas 30 mg zamjenjuje antagonistom vitamina K (npr. varfarinom) (vidjeti dio 3. Kako uzimati Roteas).

Budite posebno oprezni s lijekom Roteas;
- ako znate da imate bolest koja se naziva antifosfolipidni sindrom (poremećaj imunološkog sustava koji uzrokuje povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka), obavijestite o tome svog liječnika koji će odlučiti postoji li potreba za izmjenom terapije.

Ako morate ići na operaciju:
- jako je važno da uzmete Roteas prije i poslije operacije točno u vrijeme kada Vam je odredio liječnik. Po mogućnosti, Roteas treba prestati uzimati najmanje 24 sata prije operacije. Liječnik će odrediti kada ćete ponovno početi uzimati Roteas.
  U hitnim situacijama, liječnik će pomoći u određivanju odgovarajućih mjera u vezi s lijekom Roteas.

**Djeca i adolescenti**

Ne preporučuje se primjena Roteasa u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

**Drugi lijekovi i Roteas**
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

*Ako uzimate nešto od sljedećeg:*
- neke lijekove protiv gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol)
- lijekove za liječenje poremećaja otkucaja srca (npr. dronedaron, kinidin, verapamil)
- druge lijekove za smanjenje zgrušavanja krvi (npr. heparin, klopidogrel ili antagoniste vitamina K kao što su varfarin, acenokumarol, fenprokumon ili dabigatran, rivaroksaban, apiksaban)
- antibiotike (npr. eritromicin, klaritromicin)
- lijekove za sprječavanje odbacivanja organa nakon transplantacije (npr. ciklosporin)
- protuupalne lijekove i lijekove protiv bolova (npr. naproksen ili acetilsalicilatnu kiselinu)
- lijekove za liječenje depresije koji se nazivaju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina.

**Ako nešto od gore navedenog vrijedi za Vas, obavijestite svog liječnika** prije nego što uzmete Roteas, zato što ovi lijekovi mogu pojačati učinke Roteasa i vjerojatnost neželjenog krvarenja. Vaš će liječnik odlučiti smijete li se liječiti Roteasom i morate li biti pod nadzorom.

*Ako uzimate nešto od sljedećeg:*
- neke lijekove za liječenje epilepsije (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital)
- gospinu travu, biljni pripravak koji se primjenjuje kod tjeskobe i blage depresije
- rifampicin, antibiotik.

**Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obavijestite o tome svog liječnika** prije nego što uzmete Roteas, jer učinak Roteasa može biti smanjen. Vaš će liječnik odlučiti smijete li se liječiti Roteasom i trebate li biti pod nadzorom.

**Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, nemojte uzimati Roteas. Ako postoji mogućnost da zatrudnite dok uzimate Roteas, koristite pouzdanu kontracepciju. Ako zatrudnite dok uzimate Roteas, odmah obavijestite liječnika, koji će odlučiti kako Vas liječiti.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

Roteas ne utječe ili zanemarivo utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 3. Kako uzimati Roteas

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

**Koliko uzeti**

Preporučena doza je jedna tableta od **60 mg** jedanput na dan.
- **Ako imate oštećenu funkciju bubrega**, liječnik Vam može sniziti dozu na jednu tabletu od **30 mg** jedanput na dan.
- **Ako imate tjelesnu težinu od 60 kg ili nižu**, preporučena doza je jedna tableta od **30 mg** jedanput na dan.
- **Ako Vam je liječnik propisao lijekove koji su poznati inhibitori P-gp-a:** ciklosporin, dronedaron, eritromicin ili ketokonazol, preporučena doza je jedna tableta od **30 mg** jedanput na dan.

**Kako uzeti tabletu**

Progutajte tabletu po mogućnosti s vodom.
Roteas se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ako Vam je teško progutati cijelu tabletu, obratite se liječniku za savjet o drugim načinima na koje možete uzimati Roteas. Tabletu možete zdrobiti i izmiješati s vodom ili pireom od jabuka neposredno prije primjene. Ako je potrebno, liječnik Vam može primijeniti zdrobljenu tabletu Roteasa kroz cjevčicu koja se u želudac uvodi kroz nos (nazogastrična sonda) ili kroz cjevčicu uvedenu izravno u želudac (želučana sonda).

**Liječnik Vam može promijeniti antikoagulacijsku terapiju na sljedeći način:**

*Zamjena antagonista vitamina K (npr. varfarina) lijekom Roteas*
Prestanite uzimati antagonist vitamina K (npr. varfarin). Liječnik će Vam morati napraviti krvne pretrage i onda će Vam dati uputu kada da počnete uzimati Roteas.

*Zamjena oralnih antikoagulansa koji nisu antagonisti vitamina K (dabigatran, rivaroksaban ili apiksaban) lijekom Roteas*
Prestanite uzimati prethodne lijekove (npr. dabigatran, rivaroksaban ili apiksaban) i počnite uzimati Roteas u vrijeme kad ste prema rasporedu trebali uzeti sljedeću dozu.

*Zamjena parenteralnih antikoagulansa (npr. heparina) lijekom Roteas*
Prestanite uzimati antikoagulans (npr. heparin) i počnite uzimati Roteas u vrijeme kad ste prema rasporedu trebali uzeti sljedeću dozu antikoagulansa.

*Zamjena lijeka Roteas antagonistima vitamina K (npr. varfarinom)*
Ako trenutno uzimate Roteas u dozi od 60 mg:
Liječnik će Vam reći da snizite dozu Roteasa na 30 mg jedanput na dan i da je uzmete zajedno s antagonistom vitamina K (npr. varfarinom). Liječnik će morati napraviti krvne pretrage i onda će Vam dati uputu kada da prestanete uzimati Roteas.
Ako trenutno uzimate Roteas u dozi od 30 mg (sniženu dozu):
Liječnik će Vam reći da snizite dozu Roteasa na 15 mg jedanput na dan i da je uzmete zajedno s antagonistom vitamina K (npr. varfarin). Liječnik će morati napraviti krvne pretrage i onda će Vam dati uputu kada da prestanete uzimati Roteas.

*Zamjena lijeka Roteas oralnim antikoagulansima koji nisu antagonisti vitamina K (dabigatran, rivaroksaban ili apiksaban)*
Prestanite uzimati Roteas i počnite uzimati antikoagulans koji nije antagonist vitamina K (npr. dabigatran, rivaroksaban ili apiksaban) u vrijeme kad ste prema rasporedu trebali uzeti sljedeću dozu Roteasa.

*Zamjena lijeka Roteas parenteralnim antikoagulansima (npr. heparinom)*
Prestanite uzimati Roteas i počnite uzimati parenteralni antikoagulans (npr. heparin) u vrijeme kad ste prema rasporedu trebali uzeti sljedeću dozu Roteasa.

**Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji:**

Ako je potrebno poremećene otkucaje srca vratiti u normalne provedbom postupka koji se naziva kardioverzija, uzmite Roteas u vrijeme koje Vam odredi liječnik kako biste spriječili nastanak krvnih ugrušaka u mozgu i drugim krvnim žilama u tijelu.

**Ako uzmete više Roteasa nego što ste trebali**

Ako ste uzeli previše tableta Roteasa, odmah obavijestite liječnika.
Ako uzmete više Roteasa nego što je preporučeno, možete imati povećan rizik od krvarenja.

**Ako ste zaboravili uzeti Roteas**

Trebali biste odmah uzeti tabletu i nastaviti sljedeći dan s uzimanjem tablete jedanput na dan prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu istog dana kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

**Ako prestanete uzimati Roteas**

Nemojte prestati uzimati Roteas a da niste prethodno o tome razgovarali s liječnikom, zato što Roteas liječi i sprječava ozbiljna stanja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kao i drugi slični lijekovi (lijekovi koji smanjuju zgrušavanje krvi), Roteas može uzrokovati krvarenje koje potencijalno može ugroziti život. U nekim slučajevima krvarenje ne mora biti vidljivo.

Ako Vam se dogodi bilo kakvo krvarenje koje ne prestaje samo od sebe ili se pojave znakovi opsežnog krvarenja (iznimna slabost, umor, bljedilo, omaglica, glavobolja ili neobjašnjeno oticanje), odmah potražite savjet liječnika.
Liječnik može odlučiti hoće li Vas zadržati pod pažljivim nadzorom ili će Vam promijeniti lijek.

**Ukupni popis mogućih nuspojava:**

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- bol u trbuhu
- poremećeni krvni testovi jetrene funkcije
- krvarenje iz kože ili potkožno
- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- krvarenje iz nosa
- krvarenje iz vagine
- osip
- krvarenje u crijeva
- krvarenje iz usta i/ili grla
- krv u mokraći
- krvarenje nakon ozljede (uboda)
- krvarenje u želudac
- omaglica
- mučnina
- glavobolja
- svrbež

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- krvarenje u oči
- krvarenje iz kirurške rane nakon operacije
- krv u iskašljaju
- krvarenje u mozak
- druge vrste krvarenja
- smanjen broj trombocita u krvi (što može utjecati na zgrušavanje krvi)
- alergijska reakcija
- koprivnjača

**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- krvarenje u mišiće
- krvarenje u zglobove
- krvarenje u abdomen
- krvarenje u srce
- krvarenje u lubanji
- krvarenje nakon kirurškog zahvata
- alergijski šok
- oticanje bilo kojeg dijela tijela zbog alergijske reakcije

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- krvarenje u bubregu, ponekad uz prisutnost krvi u mokraći, zbog čega bubrezi ne mogu pravilno raditi (nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa).

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Roteas

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i svakom blisteru ili bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Roteas sadrži

- Djelatna tvar je edoksaban (u obliku edoksabantosilata).

Roteas 15 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 15 mg edoksabana (u obliku edoksabantosilata).

Roteas 30 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 30 mg edoksabana (u obliku edoksabantosilata).

Roteas 60 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 60 mg edoksabana (u obliku edoksabantosilata).

- Drugi sastojci su:

Roteas 15 mg filmom obložene tablete
Jezgra tablete: manitol (E421), prethodno geliran škrob, krospovidon (E1202), hidroksipropilceluloza (E463), magnezijev stearat (E470b).
Film ovojnica: hipromeloza (E464), makrogol (8000), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), karnauba vosak, željezov oksid crveni (E172), željezov oksid žuti (E172).

Roteas 30 mg filmom obložene tablete
Jezgra tablete: manitol (E421), prethodno geliran škrob, krospovidon (E1202), hidroksipropilceluloza (E463), magnezijev stearat (E470b).
Film ovojnica: hipromeloza (E464), makrogol (8000), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), karnauba vosak, željezov oksid crveni (E172).

Roteas 60 mg filmom obložene tablete
Jezgra tablete: manitol (E421), prethodno geliran škrob, krospovidon (E1202), hidroksipropilceluloza (E463), magnezijev stearat (E470b).
Film ovojnica: hipromeloza (E464), makrogol (8000), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), karnauba vosak, željezov oksid žuti (E172).

### Kako Roteas izgleda i sadržaj pakiranja

Roteas 15 mg filmom obložene tablete su narančaste i okrugle (6,7 mm u promjeru) s utisnutom oznakom „DSC L15“ na jednoj strani.
Dolaze u blisterima u kutijama s 10 filmom obloženih tableta ili blisterima s jediničnim dozama u kutijama s 10 x 1 filmom obloženom tabletom.

Roteas 30 mg filmom obložene tablete su ružičaste i okrugle (8,5 mm u promjeru) s utisnutom oznakom „DSC L30“ na jednoj strani.

Dolaze u blisterima u kutijama s 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta ili blisterima s jediničnim dozama u kutijama s 10 x 1, 50 x 1 ili 100 x 1 filmom obloženom tabletom ili u bočicama s 90 filmom obloženih tableta.

Roteas 60 mg filmom obložene tablete su žute i okrugle (10,5 mm u promjeru) s utisnutom oznakom „DSC L60“ na jednoj strani.
Dolaze u blisterima u kutijama s 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta ili blisterima s jediničnim dozama u kutijama s 10 x 1, 50 x 1 ili 100 x 1 filmom obloženom tabletom ili u bočicama s 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**
Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Njemačka

**Proizvođač**
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**
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

**Lietuva**
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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Suomi/Finland**
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.