

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roteas 15 mg филмирани таблетки
Roteas 30 mg филмирани таблетки
Roteas 60 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Roteas 15 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка от 15 mg съдържа 15 mg едоксабан (edoxaban) (като тозилат).

Roteas 30 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка от 30 mg съдържа 30 mg едоксабан (edoxaban) (като тозилат).

Roteas 60 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка от 60 mg съдържа 60 mg едоксабан (edoxaban) (като тозилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Roteas 15 mg филмирани таблетки

Оранжеви, кръгли филмирани таблетки (с диаметър 6,7 mm) с вдлъбнато релефно означение „DSC L15”.

Roteas 30 mg филмирани таблетки

Розови, кръгли филмирани таблетки (с диаметър 8,5 mm) с вдлъбнато релефно означение „DSC L30”.

Roteas 60 mg филмирани таблетки

Жълти, кръгли филмирани таблетки (с диаметър 10,5 mm) с вдлъбнато релефно означение „DSC L60”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Roteas е показан за профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (НКПМ), с един или повече рискови фактори като застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години, захарен диабет, предшестващ инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА).

Roteas е показан за лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробна емболия (БЕ) и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни (вж. точка 4.4 за хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на инсулт и системна емболия

Препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно.

Лечението с едоксабан при пациенти с НКПМ трябва да е продължително.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (венозна тромбоемболия, ВТЕ)

Препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно след начална доза парентерален антикоагулант за най-малко 5 дни (вж. точка 5.1). Едоксабан и първоначалният парентерален антикоагулант не трябва да се прилагат едновременно.

Продължителността на терапията при ДВТ и БЕ (ВТЕ) и профилактиката на рецидивираща ВТЕ, трябва да бъдат определени индивидуално след внимателна преценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4). Кратката продължителност на терапията (най-малко 3 месеца) трябва да се основава на преходни рискови фактори (напр. скорошна хирургична намеса, травма, имобилизиране), а по-голямата продължителност трябва да се основава на постоянни рискови фактори или идиопатични ДВТ или БЕ.

За НКПМ и ВТЕ препоръчителната доза е 30 mg едоксабан веднъж дневно при пациенти с един или повече от следните клинични фактори:

- Умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) 15 – 50 ml/min)
- Ниско телесно тегло ≤ 60 kg
- Съпътстваща употреба на следните инхибитори на Р-гликопротеин (Р-gp): циклоспорин, дронедарон, еритромицин или кетоконазол.

Таблица 1: Обобщение на дозировката при НКПМ и ВТЕ (ДВТ и БЕ)

Обобщени насоки за дозиране		
Препоръчителна доза		60 mg едоксабан веднъж дневно
Препоръка за дозата за пациенти с един или повече от следните клинични фактори		
Бъбречно увреждане	Умерено тежка или тежка степен (CrCl 15 – 50 ml/min)	30 mg едоксабан веднъж дневно
Ниско телесно тегло	≤ 60 kg	
Инхибитори на Р-gp	Циклоспорин, дронедарон, еритромицин, кетоконазол	

Пропусната доза

Ако се пропусне доза едоксабан, дозата трябва да се приеме незабавно и след това да се продължи на следващия ден с еднократен дневен прием, както се препоръчва. Пациентът не трябва да приема двойна на предписаната доза в един и същ ден, за да навакса пропуснатата доза.

Преминаване на и от едоксабан

Продължаването на антикоагулантната терапия е важно при пациенти с НКПМ и ВТЕ. Може да има случаи, които налагат промяна на антикоагулантната терапия (Таблица 2).

Таблица 2: Промяна на антикоагулантната терапия при НКПМ и ВТЕ (ДВТ и БЕ)

Преминаване на едоксабан		
От	На	Препоръка
Антагонист на витамин К (АВК)	Едоксабан	Да се спре АВК и да се започне едоксабан, когато международното нормализирано съотношение (INR) е $\leq 2,5$.
Перорални антикоагуланти, различни от АВК • дабигатран • ривароксабан • апиксабан	Едоксабан	Да се спре дабигатран, ривароксабан или апиксабан и да се започне едоксабан по времето за следващата доза от пероралния антикоагулант (вж. точка 5.1).
Парентерални антикоагуланти	Едоксабан	Тези лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно. Подкожен антикоагулант (напр. хепарин с ниско молекулно тегло (ХНМТ), фондапаринукс): Да се спре подкожният антикоагулант и да се започне едоксабан по времето за следващата планирана доза подкожен антикоагулант.
		Интравенозен нефракциониран хепарин (НФХ): Да се спре инфузията и да се започне едоксабан 4 часа по-късно.

Преминаване от едоксабан		
От	На	Препоръка
Едоксабан	АВК	Съществува възможност за неадекватна антикоагулация по време на преминаването от едоксабан на АВК. Трябва да се осигури продължителна адекватна антикоагулация по време на каквото и да е преминаване на алтернативен антикоагулант. <i>Възможност за перорално лечение:</i> За пациентите с настояща доза от 60 mg, да се прилага доза едоксабан 30 mg веднъж дневно заедно с подходяща доза АВК. За пациенти с настояща доза 30 mg (за един или повече от следните клинични фактори: умерено тежка степен до тежка степен на бъбречно увреждане (CrCl 15 – 50 ml/min), ниско телесно тегло или употреба на определени инхибитори на P-gp), да се прилага едоксабан с доза 15 mg веднъж дневно, заедно с подходяща доза АВК. Пациентите не трябва да приемат натоварваща доза АВК, за да се постигне незабавно стабилно INR между 2 и 3. Препоръчва се да се има предвид поддържащата доза АВК и дали пациентът е приемал АВК преди или да се използва валиден алгоритъм за лечение с АВК, обусловен от INR, в съответствие с местната практика. След като се постигне $INR \geq 2,0$, едоксабан трябва да се спре. Повечето пациенти (85%) трябва да са в състояние да постигнат $INR \geq 2,0$ в рамките на 14 дни от съпътстващото приложение на едоксабан и АВК. След 14 дни се препоръчва едоксабан да се спре, а титрирането на АВК да се продължи, за да се постигне INR между 2 и 3. Препоръчва се през първите 14 дни от съпътстващото лечение INR да се измерва поне 3 пъти непосредствено преди приемане на ежедневната доза едоксабан, за да се сведе до минимум влиянието на едоксабан върху измерените стойности на INR. Съпътстващо прилаганите едоксабан и АВК могат да увеличат INR след дозата едоксабан до 46%. <i>Възможност за парентерално лечение:</i> Да се спре едоксабан и да се прилагат парентерален антикоагулант и АВК по времето за следващата планирана доза едоксабан. След като се постигне стабилно INR от $\geq 2,0$, парентералният антикоагулант трябва да се спре и да се продължи АВК.

Преминаване от едоксабан		
От	На	Препоръка
Едоксабан	Перорални антикоагуланти, различни от АВК	Да се спре едоксабан и да се започне антикоагулант, който не е антагонист на витамин К, по времето за следващата планирана доза от едоксабан.
Едоксабан	Парентерални антикоагуланти	Тези лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно. Да се спре едоксабан и да се започне парентерален антикоагулант по времето за следващата планирана доза едоксабан.

Специални популации

Популация в старческа възраст

Не се изисква понижение на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Бъбречната функция трябва да се оцени при всички пациенти, като се изчисли CrCl преди започване на лечението с едоксабан, за да се изключат пациентите с терминална бъбречна недостатъчност (т.е. CrCl < 15 ml/min), да се използва правилната доза едоксабан при пациенти с CrCl 15 – 50 ml/min (30 mg веднъж дневно), при пациенти с CrCl > 50 ml/min (60 mg веднъж дневно) и когато се взема решение за използването на едоксабан при пациенти с повишен CrCl (вж. точка 4.4).

Бъбречната функция трябва да се оцени и когато се подозира промяна в бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация и в случай на съпътстващата употреба на някои лекарствени продукти).

Методът, използван за оценка на бъбречната функция (CrCl в ml/min) по време на клиничното разработване на едоксабан, е методът на Cockcroft-Gault. Формулата е следната:

- За креатинин в $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{възраст [години]}) \times \text{тегло [kg]} (\times 0,85 \text{ за жени})}{\text{серумен креатинин } [\mu\text{mol/l}]}$$

- За креатинин в mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{възраст [години]}) \times \text{тегло [kg]} (\times 0,85 \text{ за жени})}{72 \times \text{серумен креатинин [mg/dl]}}$$

Методът се препоръчва, когато се оценява CrCl при пациентите преди и по време на лечението с едоксабан.

При пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (CrCl > 50 – 80 ml/min) препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно.

При пациенти с умерено тежка степен или тежка степен на бъбречно увреждане (CrCl 15 – 50 ml/min) препоръчителната доза е 30 mg едоксабан веднъж дневно (вж. точка 5.2).

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) (CrCl < 15 ml/min) или на диализа не се препоръчва употребата на едоксабан (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Едоксабан е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и риск от клинично значимо кървене (вж. точка 4.3).

Едоксабан не се препоръчва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с лека до умерено тежка степен на чернодробно увреждане, препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно (вж. точка 5.2). Едоксабан трябва да се прилага предпазливо при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Пациентите с повишени чернодробни ензими (аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) $> 2 \times$ горната граница на нормата (ULN)) или общ билирубин $\geq 1,5 \times$ ULN са изключени от клиничните проучвания. Следователно едоксабан трябва да се използва предпазливо при тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2). Преди да се започне едоксабан, трябва да се извършат изследвания на чернодробната функция.

Телесно тегло

За пациенти с телесно тегло ≤ 60 kg препоръчителната доза е 30 mg едоксабан веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Пол

Не е необходимо понижение на дозата (вж. точка 5.2).

Съпътстваща употреба на Roteas с инхибитори на P-гликопротеина (P-gp)

При пациенти, приемащи съпътстващо Roteas и следните инхибитори на P-gp: циклоспорин, дронедарон, еритромицин или кетоконазол, препоръчителната доза е 30 mg Roteas веднъж дневно (вж. точка 4.5).

Не е необходимо понижение на дозата при съпътстваща употреба на амиодарон, хинидин или верапамил (вж. точка 4.5).

Не е проучвана употребата на Roteas с други инхибитори на P-gp, включително HIV протеазни инхибитори.

Пациенти, при които се предприема кардиоверсия

Приемът на Roteas може да започне или да продължи при пациенти, при които може да има нужда от кардиоверсия. При кардиоверсия, насочвана от трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) при пациенти, които преди това не са лекувани с антикоагуланти, лечението с Roteas трябва да се започне най-малко **2 часа** преди кардиоверсията, за да се гарантира подходяща антикоагулация (вж. точки 5.1 и 5.2). Кардиоверсията трябва да се извърши не по-късно от 12 часа след дозата Roteas в деня на процедурата.

За всички пациенти, при които се предприема кардиоверсия: Преди кардиоверсията трябва да се поиска потвърждение, че пациентът е приел Roteas според предписанието. Решенията за започване и продължителност на лечението трябва да следват установените указания за антикоагулантно лечение при пациенти, при които се предприема кардиоверсия.

Педиатрична популация

Едоксабан не се препоръчва за употреба при деца и юноши от раждането до 18-годишна възраст с потвърдено ВТЕ (БЕ и/или ДВТ) събитие, тъй като ефикасността не е установена. Наличните данни при пациенти с ВТЕ са дадени в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Едоксабан може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

За пациентите, които не могат да гълтат цели таблетки, таблетките Roteas може да се разтрошат и смесят с вода или ябълково пюре и незабавно да се приложат перорално (вж. точка 5.2).

Друга възможност е таблетките Roteas да се разтрошат и суспендират в малко количество вода и да се приложат незабавно посредством назогастрална сонда или гастрална сонда за хранене,

след което тя трябва да се промие с вода (вж. точка 5.2). Разтрошените таблетки Roteas са стабилни във вода и ябълково пюре до 4 часа.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значимо активно кървене.

Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и риск от клинично значимо кървене.

Лезия или състояние, ако бъде счетено, че представлява значим риск от голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени неоплазми с висок риск от кървене, скорошно нараняване на главния или гръбначния мозък, скорошна операция на главния мозък, гръбначния мозък или очите, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или суспектни езофагеални варици, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.

Неконтролирана тежка хипертония.

Съпътстващо лечение с други антикоагуланти, напр. НФХ, ХНМТ (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, ривароксабан, аписабан и др.), освен при специални обстоятелства на смяна на лечението с перорален антикоагулант (вж. точка 4.2) или когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържането на отворен централен венозен или артериален катетър (вж. точка 4.5).

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едоксабан 15 mg не е показан като монотерапия, тъй като може да доведе до намалена ефикасност. Той е показан само в процеса на преминаване от едоксабан 30 mg (пациенти с един или повече клинични фактори за повишена експозиция, вж. таблица 1) на АВК, заедно с подходяща доза АВК (вж. таблица 2, точка 4.2).

Риск от хеморагия

Едоксабан повишава риска от кървене и може да причини сериозно, потенциално летално кървене. Препоръчва се едоксабан, подобно на други антикоагуланти, да се използва предпазливо при пациенти с повишен риск от кървене. Приложението на едоксабан трябва да се преустанови при поява на тежка хеморагия (вж. точки 4.8 и 4.9).

В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, стомашно-чревния тракт, пикочо-половия тракт) и анемия се наблюдават по-често при продължително лечение с едоксабан в сравнение с лечението с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично проследяване, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене, по преценка според случая.

Няколко подгрупи пациенти, описани подробно по-долу, са с повишен риск от кървене. Тези пациенти следва да бъдат внимателно проследени за признаци и симптоми на свързани с кървене усложнения и анемия след започване на лечението (вж. точка 4.8). Всякакъв необяснен спад в хемоглобина или кръвното налягане следва да води до търсене на място на кървене.

Антикоагулантният ефект на едоксабан не може да се проследява надеждно със стандартни лабораторни изследвания.

Няма специално средство за антагонизиране на антикоагулантното действие на едоксабан (вж. точка 4.9).

Хемодиализата не допринася в значима степен за клирънса на едоксабан (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Едновременно приложение на едоксабан и ацетилсалицилова киселина (АСК) при пациенти в старческа възраст трябва да става предпазливо поради потенциално повишения риск от кървене (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане

Площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) при пациенти с лека ($\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/min}$), умерено тежка ($\text{CrCl} 30 - 50 \text{ ml/min}$) и тежка степен ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, но не на диализа) на бъбречно увреждане е повишена със съответно 32%, 74% и 72%, спрямо лица с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2 за понижение на дозата).

Roteas не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност или на диализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречна функция при НКПМ

Наблюдава се тенденция към намаляване на ефикасността с увеличаването на CrCl за едоксабан в сравнение с добре контролиран варфарин (вж. точка 5.1 за ENGAGE AF-TIMI 48 и допълнителните данни от E314 и ETNA-AF).

Едоксабан трябва да се използва при пациенти с НКПМ и висок CrCl единствено след внимателна оценка на индивидуалния риск за тромбемболия и кървене.

Оценка на бъбречната функция: CrCl трябва да се наблюдава в началото на лечението при всички пациенти и след това, когато е клинично показано (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Едоксабан не се препоръчва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едоксабан трябва да се използва предпазливо при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Пациентите с повишени чернодробни ензими ($\text{ALT/AST} > 2 \times \text{ULN}$) или общ билирубин $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ са изключени от клиничните проучвания. По тази причина едоксабан трябва да се използва предпазливо при тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2). Преди да се започне едоксабан, трябва да се извършат изследвания за чернодробната функция.

За пациентите на лечение с едоксабан повече от 1 година се препоръчва периодично наблюдение на функцията на черния дроб.

Спиране поради хирургична намеса и други интервенции

Ако антикоагулантната терапия трябва да се спре, за да се понижи рискът от кървене при хирургични или други процедури, едоксабан трябва да се спре колкото е възможно по-скоро и за предпочитане поне 24 часа преди процедурата.

При вземане на решение дали процедурата трябва да се отложи до 24 часа след последната доза едоксабан, повишеният риск от кървене трябва да се прецени спрямо спешността на интервенцията. Приемът на едоксабан трябва да се възобнови след хирургичните или други процедури веднага след като е постигната адекватна хемостаза, като се има предвид, че времето до началото на антикоагулантния терапевтичен ефект на едоксабан е 1 – 2 часа. Ако по време

на или след хирургичната интервенция не могат да се приемат перорални лекарствени продукти, трябва да се вземе предвид приложението на парентерален антикоагулант и след това да се премине на перорален прием на едоксабан веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Взаимодействие с други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата

Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, може да повиши риска от кървене. Те включват АСК, P2Y₁₂ тромбоцитни инхибитори, други антитромбоцитни средства, фибринолитична терапия, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI) и продължителна употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (вж. точка 4.5).

Сърдечни клапни протези и умерена до тежка митрална стеноза

Едоксабан не е проучван при пациенти със сърдечни клапни протези, при пациенти през първите 3 месеца след имплантиране на сърдечна клапна биопротеза, със или без предсърдно мъждене, или при пациенти с умерена до тежка митрална стеноза. Затова употребата на едоксабан не се препоръчва при тези пациенти.

Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, при които е необходима тромболиза или белодробна емболектомия

Едоксабан не се препоръчва като алтернатива на НФХ при пациенти с белодробна емболия, които са хемодинамично нестабилни или могат да получат тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на едоксабан не са установени при тези клинични ситуации.

Пациенти с активен рак

Ефикасността и безопасността на едоксабан за лечението и/или профилактиката на ВТЕ при пациенти с активен рак не са установени.

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOAC), включително едоксабан, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, които са диагностицирани с антифосфолипиден синдром. По-специално при тройнопозитивни пациенти (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I) лечението с DOAC може да бъде свързано с повишена честота на повтарящи се тромботични събития в сравнение с терапията с антагонист на витамин К.

Лабораторни коагулационни параметри

Въпреки че лечението с едоксабан не изисква рутинно проследяване, антикоагулационният ефект може да се определи посредством калибриран тест за количествено определяне на антифактор Ха (анти-FXa), което може да помогне за вземане на информирани клинични решения в определени ситуации като например предозиране и спешна хирургична намеса (вж. също точка 5.2).

Едоксабан удължава стандартните показатели за кръвосъсирване като протромбиново време (PT), INR и активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT) в резултат на инхибирането на фактор Ха (FXa). Промените, наблюдавани при тези показатели за кръвосъсирване при очакваната терапевтична доза, обаче, са малки и до голяма степен варират, и не са полезни за проследяване на антикоагулационния ефект на едоксабан.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едоксабан се абсорбира основно в горните отдели на гастроинтестиналния (ГИ) тракт. Затова лекарствени продукти или заболявания, които засилват изпразването на червата и чревния мотилитет, имат потенциал за понижаване на разтварянето и абсорбцията на едоксабан.

Инхибитори на P-gp

Едоксабан е субстрат на ефлуксния транспортер P-gp. При фармакокинетични (ФК) проучвания съпътстващото приложение на едоксабан с инхибиторите на P-gp циклоспорин, дронедазон, еритромицин, кетоконазол, хинидин или верапамил води до повишени плазмени концентрации на едоксабан. Съпътстващото приложение на едоксабан с циклоспорин, дронедазон, еритромицин или кетоконазол налага понижаване на дозата до 30 mg веднъж дневно. Съпътстващото приложение на едоксабан с хинидин, верапамил или амиодарон не налага понижаване на дозата въз основа на клиничните данни (вж. точка 4.2).

Не е проучвано приложението на едоксабан с други инхибитори на P-gp, включително протеазни инхибитори на човешкия имунодефицитен вирус (HIV).

Едоксабан 30 mg веднъж дневно трябва да се прилага по време на съпътстващото приложение със следните инхибитори на P-gp:

- *Циклоспорин*: Едновременно приложение на единична доза циклоспорин 500 mg с единична доза едоксабан 60 mg повишава AUC и максималната серумна концентрация (C_{max}) на едоксабан със съответно 73% и 74%.
- *Дронедазон*: Дронедазон 400 mg два пъти дневно за 7 дни с единична съпътстваща доза едоксабан 60 mg на ден 5 повишава AUC и C_{max} на едоксабан със съответно 85% и 46%.
- *Еритромицин*: Еритромицин 500 mg четири пъти дневно за 8 дни с единична съпътстваща доза едоксабан 60 mg на ден 7 повишава AUC и C_{max} на едоксабан със съответно 85% и 68%.
- *Кетоконазол*: Кетоконазол 400 mg веднъж дневно за 7 дни с единична съпътстваща доза едоксабан 60 mg на ден 4 повишава AUC и C_{max} на едоксабан със съответно 87% и 89%.

Едоксабан 60 mg веднъж дневно се препоръчва по време на съпътстващото приложение със следните инхибитори на P-gp:

- *Хинидин*: Хинидин 300 mg веднъж дневно на ден 1 и 4 и три пъти дневно на ден 2 и 3 с единична съпътстваща доза едоксабан 60 mg на ден 3 повишава AUC на едоксабан за 24 часа със съответно 77% и C_{max} с 85%.
- *Верапамил*: Верапамил 240 mg веднъж дневно за 11 дни с единична съпътстваща доза едоксабан 60 mg на ден 10 повишава AUC и C_{max} на едоксабан с приблизително 53%.
- *Амиодарон*: Едновременно приложение на амиодарон 400 mg веднъж дневно с едоксабан 60 mg веднъж дневно повишава AUC с 40% и C_{max} с 66%. Това не се смята за клинично значимо. При проучването ENGAGE AF-TIMI 48 при НКПМ ефикасността и безопасността са сходни за участници със и без съпътстващо приложение на амиодарон.
- *Кларитромицин*: Кларитромицин (500 mg два пъти дневно) за 10 дни с единична съпътстваща доза едоксабан 60 mg на ден 9 повишава AUC и C_{max} на едоксабан съответно с приблизително 53% и 27%.

Индуктори на P-gp

Едновременно приложение на едоксабан с индуктора на P-gp рифампицин води до понижаване на средната AUC и съкратен полуживот на едоксабан, с възможно намаляване на фармакодинамичните му ефекти. Съпътстващата употреба на едоксабан с други индуктори на P-gp (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) може да доведе до намалени плазмени концентрации на едоксабан. Едоксабан трябва да се използва предпазливо, когато се прилага едновременно с индуктори на P-gp.

Субстрати на P-gp

Дигоксин

Едоксабан 60 mg веднъж дневно на дни 1 до 14 с едновременно приложение на многократни дневни дози дигоксин 0,25 mg два пъти дневно (дни 8 и 9) и 0,25 mg веднъж дневно (дни 10 до 14) повишават $C_{\max}$ на едоксабан със 17% без значим ефект върху AUC или бъбречния клирънс в стационарно състояние. Когато са изследвани също ефектите на едоксабан върху ФК на дигоксин, $C_{\max}$ на дигоксин се повишава с приблизително 28%, а AUC със 7%. Това не се приема за клинично значимо. Не са необходими промени на дозата, когато едоксабан се прилага с дигоксин.

Антикоагуланти, антитромботични средства, НСПВС и SSRI/SNRI

Антикоагуланти

Едновременното приложение на едоксабан с други антикоагуланти е противопоказано поради повишения риск от кървене (вж. точка 4.3).

АСК

Едновременното приложение на АСК (100 mg или 325 mg) и едоксабан удължава времето на кървене в сравнение с двата лекарствени продукта поотделно. Едновременното приложение на висока доза АСК (325 mg) повишава $C_{\max}$ и AUC на едоксабан в стационарно състояние със съответно 35% и 32%. Съпътстващото продължително приложение на висока доза АСК (325 mg) с едоксабан не се препоръчва. Съпътстващото приложение на дози АСК над 100 mg трябва да се извършва единствено под медицинско наблюдение.

При клиничните проучвания съпътстващото приложение на АСК (ниска доза ≤ 100 mg/ден), други антитромботични средства и тиенопиридины е разрешена и води до приблизително 2-кратно повишение на големите кръвоизливи в сравнение със случаите без съпътстваща употреба, въпреки че това е в сходна степен в групите на едоксабан и варфарин (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на ниска доза АСК (≤ 100 mg) не повлиява пиковата или общата експозиция на едоксабан нито след единична доза, нито в стационарно състояние. Едоксабан може да се прилага заедно с ниска доза АСК (≤ 100 mg/ден).

Инхибитори на тромбоцитната агрегация

При проучването ENGAGE AF-TIMI 48 съпътстващото приложение на монотерапия с тиенопиридины (напр. клопидогрел) е разрешено и води до повишение на клинично значимото кървене, но с по-нисък риск от кървене при лечение с едоксабан в сравнение с варфарин (вж. точка 4.4).

Има много ограничен опит с приложението на едоксабан с двойна антитромботична терапия или фибринолитични средства.

НСПВС

Едновременното приложение на напроксен и едоксабан удължава времето на кървене в сравнение с двата лекарствени продукта поотделно. Напроксен няма ефект върху $C_{\max}$ и AUC на едоксабан. При клиничните проучвания едновременното приложение с НСПВС води до повишено клинично значимо кървене. Не се препоръчва продължителното приложение на НСПВС с едоксабан.

SSRI/SNRI

Както при другите антикоагуланти, може да съществува възможност пациентите да са изложени на повишен риск от кървене при съпътстваща употреба със SSRI или SNRI, поради съобщение за ефект върху тромбоцитите (вж. точка 4.4).

Ефект на едоксабан върху други лекарствени продукти

Едоксабан повишава $C_{\max}$ на прилагания съпътстващо с него дигоксин с 28%, но AUC не се повлиява. Едоксабан няма ефект върху $C_{\max}$ и AUC на хинидин.

Едоксабан понижава $C_{\max}$ и AUC на прилагания съпътстващо с него верапамил съответно с 14% и 16%.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да избягват бременност по време на лечението с едоксабан.

Бременност

Безопасността и ефикасността на едоксабан при бременни жени не са установени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради потенциалната репродуктивна токсичност, присъщия риск от кървене и данните, показващи, че едоксабан преминава през плацентата, Roteas е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Безопасността и ефикасността на едоксабан не са установени при кърмачки. Данните при животни показват, че едоксабан се екскретира в млякото. По тази причина Roteas е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията.

Фертилитет

Не са провеждани специални проучвания с едоксабан при хора за оценка на въздействието върху фертилитета. В едно проучване за фертилитета при мъжки и женски плъхове не са наблюдавани никакви въздействия (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Roteas не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на едоксабан се основава на две фаза 3 проучвания (21 105 пациенти с НКПМ и 8 292 пациенти с ВТЕ (ДВТ и БЕ)) и на постмаркетинговия опит.

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързвани с лечението с едоксабан, са епистаксис (7,7%), хематурия (6,9%) и анемия (5,3%).

Кървенето може да възникне на всяко място и може да бъде тежко и дори летално (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 3 представя списъка на нежеланите реакции от две основни фаза 3 проучвания при пациенти с ВТЕ и НКПМ, комбинирани за двете индикации, и нежелани лекарствени реакции, установени в постмаркетингови условия. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-

органен клас (СОК) и честота според MedDRA с използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Списък на нежеланите реакции за НКПМ и ВТЕ

Системо-органен клас	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Анемия	Чести
Тромбоцитопения	Нечести
Нарушения на имунната система	
Свръхчувствителност	Нечести
Анафилактична реакция	Редки
Алергичен едем	Редки
Нарушения на нервната система	
Замаяност	Чести
Главоболие	Чести
Вътречерепна хеморагия (ВЧХ)	Нечести
Субарахноидна хеморагия	Редки
Нарушения на очите	
Конюнктивална/Склерална хеморагия	Нечести
Вътреочна хеморагия	Нечести
Сърдечни нарушения	
Перикардна хеморагия	Редки
Съдови нарушения	
Друга хеморагия	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Чести
Хемоптиза	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Коремна болка	Чести
Хеморагия от долните отдели на ГИ тракт	Чести
Хеморагия от горните отдели на ГИ тракт	Чести
Орална/ фарингеална хеморагия	Чести
Гадене	Чести
Ретроперитонеална хеморагия	Редки
Хепатобилиарни нарушения	
Повишен билирубин в кръвта	Чести
Повишена гамаглутамилтрансфераза	Чести
Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Нечести
Повишени трансаминази	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кожна мекотъканна хеморагия	Чести

Системо-органен клас	Честота
Обрив	Чести
Пруритус	Чести
Уртикария	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Интрамускулна хеморагия (без компартиментен синдром)	Редки
Вътреставна хеморагия	Редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Макроскопска хематурия/уретрална хеморагия	Чести
Свързана с антикогулант нефропатия	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Вагинална хеморагия ¹	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Хеморагия на мястото на пунктиране	Чести
Изследвания	
Отклонения в чернодробните функционални показатели	Чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Хеморагия на мястото на хирургичната намеса	Нечести
Субдурална хеморагия	Редки
Хеморагия във връзка с процедура	Редки

¹ Съобщаваните честоти се основават на женската популация в клиничните проучвания. Случаи на вагинално кървене се съобщават често при жени на възраст под 50 години, но не са чести при жени на възраст над 50 години.

Описание на избрани нежелани реакции

Хеморагична анемия

Поради фармакологичния му механизъм на действие, употребата на едоксабан може да бъде свързана с повишен риск от окултно или явно кървене от всяка тъкан или орган, което би могло да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта (включително летален изход) ще варират в зависимост от локализацията и степента или обема на кървенето и/или анемията (вж. точка 4.9). В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, стомашно-чревния тракт, пикочно-половия тракт) и анемия се наблюдават по-често при продължително лечение с едоксабан в сравнение с лечението с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене, по преценка според случая. Възможно е рискът от кървене да бъде повишен при определени групи пациенти, например пациенти с неконтролирана тежка артериална хипертония и/или на съпътстваща терапия, която повлиява хемостазата (вж. точка 4.4). Възможно е менструалното кървене да е по-силно и/или по-продължително. Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок.

Има съобщения за известни усложнения в резултат на тежко кървене, като компартиментен синдром и бъбречна недостатъчност в резултат на хипоперфузия или свързана с антикогулант нефропатия при използване на едоксабан. По тази причина вероятността от хеморагия трябва да се има предвид при оценката на състоянието на всеки пациент, който е подложен на антикоагулантно лечение.

Педиатрична популация

Безопасността на едоксабан е оценена в две проучвания фаза 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS и ENNOBLE-ATE) при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст с ВТЕ (286 пациенти, 145 пациенти, лекувани с едоксабан) и сърдечни заболявания, с риск от тромботични събития (167 пациенти, 109 пациенти, лекувани с едоксабан). Като цяло профилът на безопасност при деца е подобен на този при популацията от възрастни пациенти (вж. Таблица 3). Общо 16,6% от педиатричните пациенти, лекувани с едоксабан за ВТЕ, получават нежелани реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предоизиране

Предозирането с едоксабан може да доведе до хеморагия. Опитът със случаи на предозиране е много ограничен.

Не съществува антидот срещу фармакодинамичния ефект на едоксабан.

В случай на предозиране на едоксабан може да се има предвид ранно приложение на активен въглен за намаляване на абсорбцията. Тази препоръка се основава на стандартно лечение на предозирането на лекарствен продукт и наличните данни за подобни съединения, тъй като употребата на активен въглен за намаляване на абсорбцията на едоксабан не е проучвана специално в клиничната програма за едоксабан.

Поведение при кървене

Ако при пациент на лечение с едоксабан се развие свързано с кървене усложнение, следващият прием на едоксабан трябва да се отложи или лечението трябва да се прекрати, ако е необходимо. Едоксабан има полуживот около 10 до 14 часа (вж. точка 5.2). Поведението трябва да е индивидуализирано в зависимост от тежестта и локализацията на хеморагията. Може да се използва подходящо симптоматично лечение, като например механична компресия (напр. при тежък епистаксис), хирургична хемостаза с процедури за контрол над кървенето, заместване на обема и мерки за поддържане на хемодинамиката, преливане на кръвни продукти (еритроцитен концентрат или прясно замразена плазма в зависимост от асоциираната анемия или коагулопатия) или тромбоцити.

При животозастрашаващо кървене, което не може да бъде овладяно с мерки като трансфузия или хемостаза, има данни, че приложението на 4-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (КПК) при 50 IU/kg обръща ефектите на едоксабан 30 минути след завършване на инфузията.

Може да се има предвид също рекомбинантния фактор VIIa (r-FVIIa). Има обаче ограничен клиничен опит с употребата на този продукт при лица, получаващи едоксабан.

В зависимост от възможността на място, в случаи на голямо кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения.

Не се очаква протамин сулфат и витамин К да повлияят антикоагулантната активност на едоксабан.

Няма опит с антифибринолитични средства (транексамова киселина, аминокaproнова киселина) при пациенти, получаващи едоксабан. Няма нито научни доказателства за благоприятно повлияване, нито опит от използването на системни хемостатични средства (дезмопресин, апротинин) при пациенти, получаващи едоксабан. Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква едоксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, директни инхибитори на фактор Ха;
АТС код: B01AF03

Механизъм на действие

Едоксабан е високоселективен, директен и обратим инхибитор на FXa, серинпротеазата, която участва в крайния общ път на коагулационната каскада. Едоксабан инхибира свободния FXa и активността на протромбиназния комплекс. Инхибирането на FXa в коагулационната каскада понижава образуването на тромбин, удължава времето на съсирване и понижава риска от образуване на тромб.

Фармакодинамични ефекти

Едоксабан има бързо начало на фармакодинамичните ефекти в рамките на 1-2 часа, което съответства на пикова експозиция на едоксабан (C_{max}). Фармакодинамичните ефекти, определени чрез тест за анти FXa, са прогнозируеми и корелират с дозата и концентрацията на едоксабан. В резултат на инхибирането на FXa едоксабан също удължава времето на съсирване при тестове като РТ и аРТТ. Промените, наблюдавани при тези тестове за съсирване, се очаква да се наблюдават при терапевтичната доза, но тези промени са незначителни, при голяма степен на вариабилност и не са полезни за проследяване на антикоагулационния ефект на едоксабан.

Ефекти върху коагулационните маркери при преминаване от лечение с ривароксабан, дабигатран или апиксабан на лечение с едоксабан

При клинично-фармакологичните проучвания здрави лица са получавали ривароксабан 20 mg веднъж дневно, дабигатран 150 mg два пъти дневно или апиксабан 5 mg два пъти дневно, последвани от единична доза едоксабан 60 mg на ден 4. Определен е ефектът върху РТ и други коагулационни биомаркери (напр. анти-FXa, аРТТ). След преминаването на лечение с едоксабан на ден 4, РТ е еквивалентно на ден 3 на ривароксабан и апиксабан. За дабигатран се наблюдава по-висока активност на аРТТ след приложение на едоксабан с предшестващо лечение с дабигатран, в сравнение с тази след лечение само с едоксабан. Приема се, че това е поради ефекта на пренасяне от лечението с дабигатран, но това не води до удължаване на времето на кървене.

Въз основа на тези данни, когато се преминава от лечение с тези антикоагуланти на лечение с едоксабан, първата доза на едоксабан може да се започне по времето за следващата планирана доза от предшестващия антикоагулант (вж. точка 4.2).

Клинична ефикасност и безопасност

Профилактика на инсулт и системна емболия

Клиничната програма за едоксабан за предсърдно мъждене е планирана, за да се докаже ефикасност и безопасност при две дозови групи на едоксабан в сравнение с варфарин за профилактика на инсулт и системна емболия при участници с НКПМ и в умерен до висок риск от инсулт и събития на системна емболия (systemic embolic events, SEE).

При главното ENGAGE AF-TIMI 48 проучване (направлявано от събитията, фаза 3, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, двойномаскирано, паралелно-групово проучване) 21 105 пациенти със среден скор за застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години, захарен диабет, инсулт (CHADS₂) от 2,8 са рандомизирани или в лечебна група на едоксабан 30 mg веднъж дневно, или в лечебна група на едоксабан 60 mg веднъж дневно, или на варфарин. Дозата на участниците и в двете лечебни групи на едоксабан е намалена наполовина при наличие на един или повече от следните клинични фактори: умерено тежка степен на бъбречно увреждане (CrCl 30 – 50 ml/min), ниско телесно тегло (≤ 60 kg) или съпътстващо приложение на специфични инхибитори на P-гр (верапамил, хинидин, дронедазон).

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна от инсулт и SEE. Вторичните крайни точки за ефикасност включват: съставна от инсулт, SEE и сърдечносъдова (СС) смъртност; голямо нежелано сърдечносъдово събитие (major adverse cardiovascular event, MACE), което е съставено от нелетален миокарден инфаркт (МИ), нелетален инсулт, нелетална SEE и смърт по СС причина или кървене; съставна от инсулт, SEE и смърт от всички причини.

Медианата на експозицията на лекарствения продукт при проучването е 2,5 години и за двете лечебни групи на едоксабан 60 mg и 30 mg. Медианата на проследяване при проучването е 2,8 години за двете лечебни групи на едоксабан 60 mg и 30 mg. Медианата на експозицията в пациентогодини е 15 471 и 15 840 съответно за групите на лечение с 60 mg и 30 mg, а медианата на проследяването в пациентогодини е 19 191 и 19 216 съответно за групите на лечение с 60 mg и 30 mg.

В групата на варфарин, медианата на време в терапевтичните граници (time in therapeutic range, TTR; INR 2,0 до 3,0) е 68,4%.

Основният анализ на ефикасността има за цел да покаже не по-малката ефикасност на едоксабан спрямо варфарин при първи инсулт или SEE, възникващи по време на лечението или в рамките на 3 дни след последната доза, приета в популацията с модифицирано намерение за лечение (modified intention-to-treat, mITT). Едоксабан 60 mg е с не по-малка ефикасност от варфарин за първичната крайна точка за ефикасност – инсулт или събитие на системна емболия (SEE) (горната граница на 97,5% доверителен интервал (ДИ) на коефициента на риск (KR) спрямо варфарин е под предварително определената граница за не по-малка ефикасност от 1,38) (Таблица 4).

Таблица 4: Инсулти и SEE в проучването ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, в периода на лечението)

Първична крайна точка	Едоксабан 60 mg (30 mg понижена доза) (N = 7 012)	Варфарин (N = 7 012)
Първи инсулт/SEE^a		
n	182	232
Честота на събитията (%/год) ^b	1,18	1,50
KP (97,5% ДИ)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-стойност за не по-малка ефикасност ^b	<0,0001	
Първи исхемичен инсулт		
n	135	144
Честота на събитията (%/год) ^b	0,87	0,93
KP (95% ДИ)	0,94 (0,75; 1,19)	
Първи хеморагичен инсулт		
n	40	76
Честота на събитията (%/год) ^b	0,26	0,49
KP (95% ДИ)	0,53 (0,36; 0,78)	
Първо SEE		
n (%/год) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
KP (95% ДИ)	0,62 (0,26; 1,50)	

Съкращения: KP = коефициент на риск спрямо варфарин, ДИ = доверителен интервал, n = брой на събитията, mITT = модифицирано намерение за лечение, N = брой на участниците в популацията mITT, SEE = събитие на системна емболия, год = година.

^a Пациентът може да е представен в няколко реда.

^b Честотата на събитията (%/год) е изчислена като броя на събитията/пациентогодини експозиция.

^b Двустранната p-стойност се основава на граница за не по-малка ефикасност от 1,38.

По време на целия период на лечението в популацията ITT (набор за анализ за демонстриране на превъзходство) оценени инсулт или SEE настъпват при 296 участници в лечебната група на едоксабан 60 mg (1,57% годишно) и при 337 участници в групата на варфарин (1,80% годишно). В сравнение с лекуваните с варфарин участници KP в групата на едоксабан 60 mg е 0,87 (99% ДИ: 0,71; 1,07, p = 0,08 за превъзходство).

При подгруповите анализи за участниците в лечебната група на 60 mg, които са имали понижение на дозата до 30 mg при проучването ENGAGE AF-TIMI 48 (поради телесно тегло ≤ 60 kg, умерено тежка степен на бъбречно увреждане или съпътстваща употреба на инхибитори на P-gr), честотата на събитията е 2,29% годишно за първичната крайна точка в сравнение с честота на събитията 2,66% годишно за съответните участници в групата на варфарин [KP (95% ДИ): 0,86 (0,66; 1,13)].

Резултатите за ефикасност за предварително определените основни подгрупи (с понижение на дозата при нужда), включително възраст, телесно тегло, пол, състояние на бъбречната функция, предшестваш инсулт или ТИА, диабет или инхибитори на P-gr, по принцип съответстват на резултатите за първичната крайна точка за ефикасност за цялата група, изследвана при проучването.

KP (едоксабан 60 mg спрямо варфарин) за първичната крайна точка в центровете с по-ниско средно време на INR в терапевтичния диапазон (INR TTR) за варфарин е 0,73 – 0,80 за най-ниските 3 квантила (INR TTR ≤ 57,7% до ≤ 73,9%). Той е 1,07 в центровете с най-добър контрол на терапията с варфарин (4^{ти} квантил > 73,9% от INR стойностите в терапевтичния диапазон).

Има статистически значимо взаимодействие между ефекта на едоксабан спрямо варфарин върху резултата от основното проучване (инсулт/SEE) и бъбречната функция (p-стойност 0,0042; mITT, целия период на проучването).

Таблица 5 показва исхемични инсулти/SEE по категория на CrCl при пациенти с НКПМ в ENGAGE AF-TIMI 48. Налице е намаляваща честота на събитията при увеличаващ се CrCl и в двете групи за лечение.

Таблица 5: Брой исхемични инсулти/SEE по категория CrCl в ENGAGE AF-TIMI 48, mITT набор за анализ през целия период на проучването

CrCl подгрупа (ml/min)	Едоксабан 60 mg (N = 7 012)			Варфарин (N = 7 012)			КР (95% ДИ)
	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	
≥ 30 до ≤ 50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 до ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 до ≤ 90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 до ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 до ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Съкращения: CrCl = креатининов клирънс; N = брой на участниците в mITT популацията през целия период на проучването; mITT = модифицирано намерение за лечение; n = брой на пациентите в подгрупа; КР = коефициент на риск спрямо варфарин; ДИ = доверителен интервал.

*КР не се изчислява, ако броят на събитията < 5 в една група на лечение.

В подгрупите за бъбречната функция резултатите за вторичните крайни точки за ефикасност са в съответствие с тези за първичната крайна точка.

Изследването за превъзходство е извършено върху ITT популацията за целия период на проучването.

Инсулт и SEE настъпват при по-малко участници в лечебната група на едоксабан 60 mg, отколкото в групата на варфарин (съответно 1,57% и 1,80% годишно), с КР от 0,87 (99% ДИ: 0,71; 1,07; p = 0,0807 за превъзходство).

Предварително определените съставни крайни точки за сравнението на лечебната група на едоксабан 60 mg с варфарин за инсулт, SEE и КР за СС смъртност (99% ДИ) е 0,87 (0,76; 0,99), MACE 0,89 (0,78; 1,00), а инсулт, SEE и смъртност по всички причини – 0,90 (0,80; 1,01).

Резултатите за смъртност по всички причини (оценени смъртни случаи) при проучването ENGAGE AF-TIMI 48 са 769 (3,99% годишно) за участниците, приемащи едоксабан 60 mg (понижена доза на 30 mg), в сравнение с 836 (4,35% годишно) за варфарин [КР (95% ДИ): 0,91 (0,83; 1,01)].

Резултати за смъртност по всички причини (оценени смъртни случаи) за подгрупите според бъбречния статус (едоксабан спрямо варфарин): CrCl 30 до ≤ 50 ml/min [КР (95% ДИ): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl > 50 до < 80 ml/min [КР (95% ДИ): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCl ≥ 80 ml/min [КР (95% ДИ): 1,15 (0,95; 1,40)].

Едоксабан 60 mg (понижена доза 30 mg) води до по-ниска честота на сърдечносъдова смъртност в сравнение с варфарин [КР (95% ДИ): 0,86 (0,77; 0,97)].

Оценените данни за ефикасност по отношение на сърдечносъдова смъртност за подгрупите според бъбречния статус (едоксабан спрямо варфарин): CrCl 30 до ≤ 50 ml/min [КР (95% ДИ): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl > 50 до < 80 ml/min [КР (95% ДИ): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCl ≥ 80 ml/min [КР (95% ДИ): 1,16 (0,92; 1,46)].

Първичната крайна точка за безопасност е голямо кървене.

Има значимо понижаване на риска в лечебната група на едоксабан 60 mg в сравнение с групата на варфарин по отношение на голямо кървене (съответно 2,75% и 3,43% годишно) [КР (95% ДИ): 0,80 (0,71; 0,91); $p = 0,0009$], ВЧХ (съответно 0,39% и 0,85% годишно) [КР (95% ДИ): 0,47 (0,34; 0,63); $p < 0,0001$] и други видове кървене (Таблица 6).

Понижението при леталните случаи на кървене също е значимо за лечебната група на едоксабан 60 mg в сравнение с групата на варфарин (0,21% и 0,38%) [КР (95% ДИ): 0,55 (0,36; 0,84); $p = 0,0059$ за превъзходство], основно поради понижението на броя на летални случаи на ВЧХ [КР (95% ДИ): 0,58 (0,35; 0,95); $p = 0,0312$].

Таблица 6: Случаи на кървене при проучването ENGAGE AF-TIMI 48 – анализ на безопасността в периода на лечението

	Едоксабан 60 mg (понижена доза на 30 mg) (N = 7 012)	Варфарин (N = 7 012)
Голямо кървене		
n	418	524
Честота на събитията (%/год) ^a	2,75	3,43
КР (95% ДИ)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-стойност	0,0009	
ВЧХ^b		
n	61	132
Честота на събитията (%/год) ^a	0,39	0,85
КР (95% ДИ)	0,47 (0,34; 0,63)	
Летални случаи на кървене		
n	32	59
Честота на събитията (%/год) ^a	0,21	0,38
КР (95% ДИ)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM кървене		
n	1 214	1 396
Честота на събитията (%/год) ^a	8,67	10,15
КР (95% ДИ)	0,86 (0,80; 0,93)	
Всяко потвърдено кървене^b		
n	1 865	2 114
Честота на събитията (%/год) ^a	14,15	16,40
КР (95% ДИ)	0,87 (0,82; 0,92)	

Съкращения: ВЧХ = вътречерепна хеморагия, КР = коефициент на риск спрямо варфарин, ДИ = доверителен интервал, CRNM = клинично значимо не голямо, n = брой на участниците със събития, N = брой на участниците в групата за анализ на безопасността, год = година.

^a Честотата на събитията (%/год) е изчислена като броя на събитията/пациентогодина експозиция.

^b ВЧХ включва първичен хеморагичен инсулт, субарахноидна хеморагия, епи-/субдурална хеморагия и исхемичен инсулт със значителна хеморагична конверсия. Всички ВЧХ,

съобщени в оценените електронни карти на пациентите (eCRF) за мозъчно-съдово и невътречерепно кървене, потвърдени от оценителите, са включени в броя на ВЧХ.

^в „Всяко потвърдено кървене” включва тези случаи, които са дефинирани от оценител като клинично изяви.

Забележка: Един пациент може да бъде включен в няколко подкатегории, ако той/тя са имали събитие от тези категории. Първото събитие от всяка категория е включено в анализа.

Таблицы 7, 8 и 9 показват респективно голямо, летално и вътречерепно кървене по категория CrCl при пациенти с НКПМ в ENGAGE AF-TIMI 48. Налице е намаляваща честота на събитията при увеличаващ се CrCl и в двете групи за лечение.

Таблица 7: Брой епизоди на голямо кървене по категория CrCl в ENGAGE AF-TIMI 48, анализ на безопасността в периода на лечението^а

CrCl подгрупа (ml/min)	Едоксабан 60 mg (N = 7 012)			Варфарин (N = 7 012)			КР (95% ДИ)
	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	
≥ 30 до ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 до ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 до ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 до ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 до ≤ 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)

Таблица 8: Брой епизоди на летално кървене по категория CrCl в ENGAGE AF-TIMI 48, анализ на безопасността в периода на лечението^а

CrCl подгрупа (ml/min)	Едоксабан 60 mg (N = 7012)			Варфарин (N = 7012)			КР (95% ДИ)
	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	
≥ 30 до ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 до ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 до ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 до ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 до ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Таблица 9: Брой епизоди на вътречерепно кървене по категория CrCl в ENGAGE AF-TIMI 48, анализ на безопасността в периода на лечението^a

CrCl подгрупа (ml/min)	Едоксабан 60 mg (N = 7012)			Варфарин (N = 7012)			КР (95% ДИ)
	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	
≥ 30 до ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 до ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 до ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 до ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 до ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Съкращения: N = брой на пациентите в mITT популацията през целия период на проучването; mITT = модифицирано намерение за лечение; n = брой на участниците в подгрупа;

КР = коефициент на риск спрямо варфарин; ДИ = доверителен интервал.

*КР не се изчислява, ако броят на събитията < 5 в една група за лечение.

^a Период на лечението: Времето от първата доза от проучвания лекарствен продукт до последната доза плюс 3 дни.

При подгруповите анализи за пациентите в лечебната група на 60 mg, чиято доза е понижена на 30 mg при проучването ENGAGE AF-TIMI 48 поради телесно тегло ≤ 60 kg, умерено тежка степен на бъбречно увреждане или съпътстваща употреба на инхибитори на P-гр, 104 (3,05% годишно) от пациентите с понижена доза едоксабан на 30 mg и 166 (4,85% годишно) от пациентите с понижена доза на варфарин имат случай на голямо кървене [КР (95% ДИ): 0,63 (0,50; 0,81)].

При проучването ENGAGE AF-TIMI 48 има значимо подобрене на нетния клиничен резултат (първи инсулт, SEE, голямо кървене или смъртност поради всички причини; популация mITT, целия период на проучването) в полза на едоксабан: КР (95% ДИ): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024, когато лечебната група на едоксабан 60 mg е сравнена с варфарин.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (ВТЕ)

Клиничната програма за едоксабан за венозна тромбоемболия (ВТЕ) е планирана, за да се демонстрира ефикасността и безопасността на едоксабан при лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ.

При основното проучване Hokusai-VTE 8 292 пациенти са рандомизирани да получават начална терапия с хепарин (еноксапарин или нефракциониран хепарин), последвана от едоксабан 60 mg веднъж дневно или сравнителното лечение. В рамките на сравнителното лечение пациентите получават начална терапия с хепарин заедно с варфарин, титриран до таргетно INR от 2,0 до 3,0, последвано от лечение само с варфарин. Продължителността на лечението е от 3 месеца до 12 месеца, определена от изследователя въз основа на клиничните характеристики на пациента.

Мнозинството от лекуваните с едоксабан пациенти са от бялата (69,6%) и азиатската раса (21,0%), 3,8% са чернокожи, а 5,3% са категоризирани като „Друга раса”.

Продължителността на терапията е поне 3 месеца за 3 718 (91,6%) пациенти на едоксабан спрямо 3 727 (91,4%) пациенти на варфарин, поне 6 месеца за 3 495 (86,1%) пациенти на едоксабан спрямо 3 491 (85,6%) пациенти на варфарин и 12 месеца за 1 643 (40,5%) пациенти на едоксабан спрямо 1 659 (40,4%) пациенти на варфарин.

Първичната крайна точка за ефикасност е повторната проява на симптоматична ВТЕ, дефинирана като съставна от повторна симптоматична ДВТ, симптоматична нелетална БЕ и летална БЕ при пациентите по време на 12-месечния период на проучването. Вторичните резултати за ефикасност включват съставния клиничен резултат от рецидивираща ВТЕ и смъртност по всички причини.

Едоксабан 30 mg веднъж дневно се използва при пациенти с един или повече от следните клинични фактори: умерено тежка степен на бъбречно увреждане (CrCl 30 – 50 ml/min), телесно тегло ≤ 60 kg, съпътстваща употреба на специфични инхибитори на P-gr.

При проучването Hokusai-VTE (Таблица 10) е доказано, че едоксабан е с не по-малка ефикасност от варфарин по отношение на първичния резултат за ефикасност, рецидивираща ВТЕ, която настъпва при 130 от 4 118 пациенти (3,2%) в групата на едоксабан спрямо 146 от 4 122 пациенти (3,5%) в групата на варфарин [КР (95% ДИ): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ за не по-малка ефикасност]. В групата на варфарин медианата на TTR (INR 2,0 до 3,0) е 65,6%. За пациентите с БЕ (със или без ДВТ), 47 (2,8%) на едоксабан и 65 (3,9%) от пациентите на варфарин имат рецидивираща ВТЕ [КР (95% ДИ): 0,73 (0,50; 1,06)].

Таблица 10: Резултати за ефикасност от проучването Hokusai-VTE – група mITT, целия период на лечението

Първична крайна точка ^a	Едоксабан 60 mg (Понижена доза 30 mg) (N = 4118)	Варфарин (N = 4122)	Едоксабан спр. варфарин КР (95% ДИ) ^b p-стойност ^c
Всички пациенти със симптоматичен рецидивираща ВТЕ, ^b n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-стойност < 0,0001 (не по-малка ефикасност)
БЕ със или без ДВТ	73 (1,8)	83 (2,0)	
Летална БЕ или смърт, когато БЕ не може да се изключи	24 (0,6)	24 (0,6)	
Нелетална БЕ	49 (1,2)	59 (1,4)	
Само ДВТ	57 (1,4)	63 (1,5)	

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; ДВТ = дълбока венозна тромбоза;

mITT = модифицирано намерение за лечение; КР = коефициент на риск спрямо варфарин;

n = брой на пациентите със събития; N = брой на пациентите в mITT популацията;

БЕ = белодробна емболия; ВТЕ = случаи на венозна тромбоемболия.

^a Първичната крайна точка за ефикасност е оценена симптоматична рецидивираща ВТЕ (т.е. съставната крайна точка от ДВТ, нелетална БЕ и летална БЕ).

^b КР, двустранният ДИ се базират на регресионния модел на Сох за пропорционалност на риска, включващ лечение и следните фактори за стратифициране при рандомизация като ковариати: по диагноза (БЕ със или без ДВТ, само ДВТ), изходни рискови фактори (временни фактори, всички останали) и нуждата от доза 30 mg едоксабан/едоксабан плацебо при рандомизацията (да/не).

^c p-стойността е за предварително определената граница за не по-малка ефикасност от 1,5.

От пациентите, които са били с понижена доза до 30 mg (основно поради ниско телесно тегло или бъбречна функция), 15 (2,1%) на едоксабан и 22 (3,1%) пациенти на варфарин имат рецидивираща ВТЕ [КР (95% ДИ): 0,69 (0,36; 1,34)].

Вторичната съставна крайна точка – рецидивираща ВТЕ и смъртност по всички причини, настъпва при 138 пациенти (3,4%) в групата на едоксабан и 158 пациенти (3,9%) в групата на варфарин [КР (95% ДИ): 0,87 (0,70; 1,10)].

Резултатите за смъртността по всички причини (оценени смъртни случаи) при проучването Hokusai-VTE са 136 (3,3%) за пациентите, приемащи едоксабан 60 mg (понижена доза 30 mg), спрямо 130 (3,2%) за варфарин.

При предварително определения подгрупов анализ на пациентите с БЕ 447 (30,6%) и 483 (32,2%) от лекуваните съответно с едоксабан и варфарин пациенти са определени като имащи БЕ и N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml. Първичният резултат за ефикасност настъпва при 14 (3,1%) и 30 (6,2%) от пациентите, лекувани съответно с едоксабан и варфарин [КР (95% ДИ): 0,50 (0,26; 0,94)].

Резултатите за ефикасност за предварително определените основни подгрупи (с понижение на дозата при нужда), включващи възраст, телесно тегло, пол и състояние на бъбречната функция, съответстват на първичните резултати за ефикасност за цялата група, изследвана при проучването.

Първичната крайна точка за безопасност е клинично значимо кървене (голямо или клинично значимо неголямо).

Таблица 11 обобщава оценените случаи на кървене за групата за анализ на безопасността в периода на лечение.

Съществува значително намаление на риска в групата на едоксабан в сравнение с варфарин за първичната крайна точка за безопасност за клинично значимо кървене, съставната от голямо кървене или клинично значимо неголямо кървене (CRNM), което настъпва при 349 от 4 118 пациенти (8,5%) в групата на едоксабан и при 423 от 4 122 пациенти (10,3%) в групата на варфарин [КР (95% ДИ): 0,81 (0,71; 0,94); $p = 0,004$ за превъзходство].

Таблица 11: Случаи на кървене при проучването Hokusai-VTE – анализ на безопасността през периода на лечение^a

	Едоксабан 60 mg (намалена доза 30 mg) (N = 4 118)	Варфарин (N = 4 122)
Клинично значимо кървене (Голямо и CRNM),⁶ n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
КР (95% ДИ)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-стойност	0,004 (за превъзходство)	
Голямо кървене n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
КР (95% ДИ)	0,84 (0,59; 1,21)	
ВЧХ летална	0	6 (0,1)
ВЧХ нелетална	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM кървене		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
КР (95% ДИ)	0,80 (0,68; 0,93)	
Всички видове кървене		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
КР (95% ДИ)	0,82 (0,75; 0,90)	

Съкращение: ВЧХ = вътречерепна хеморагия, КР = коефициент на риск спрямо варфарин; ДИ = доверителен интервал; N = брой на участниците в групата за оценка на безопасността; n = брой на събитията; CRNM = клинично значимо неголямо

^a Период на лечение: времето от първата доза от проучвания лекарствен продукт до последната доза плюс 3 дни.

⁶ Първична крайна точка за безопасност: клинично значимо кървене (съставна от голямо и клинично значимо неголямо кървене).

При подгруповите анализи при участниците, които са имали понижение на дозата до 30 mg в проучването Hokusai-VTE поради телесно тегло ≤ 60 kg, умерено тежка степен на бъбречно увреждане или съпътстваща употреба на инхибитори на P-gp, 58 (7,9%) от участниците с понижена доза на едоксабан от 30 mg и 92 (12,8%) от участници на варфарин са имали голямо кървене или CRNM събитие [KP (95%): 0,62 (0,44; 0,86)].

При проучването Hokusai-VTE нетният клиничен резултат (рецидивираща ВТЕ, голямо кървене или смъртност по всички причини; популация mITT, целия период на проучването) KP (95% ДИ) е 1,00 (0,85; 1,18), когато едоксабан е сравнен с варфарин.

Профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с НКПМ с висок CrCl
(CrCl > 100 ml/min) Проведено е специално, рандомизирано, двойносляпо изпитване (E314) при 607 пациенти с НКПМ с висок CrCl (CrCl > 100 ml/min, измерен по формулата на Cockcroft-Gault) с основна цел да се оцени ФК/ФД на едоксабан 60 mg веднъж дневно спрямо схемата 75 mg веднъж дневно. Освен първичната крайна точка за ФК/ФД изпитването включва оценка на клиничните крайни точки инсулт и кървене в рамките на 12-месечен период на лечение.

Дозата едоксабан 75 mg веднъж дневно в подгрупата с висок CrCl (> 100 ml/min) води до ~25% повишение на експозицията в сравнение с дозата едоксабан 60 mg веднъж дневно, както е прогнозирано.

Броят на участниците, достигащи утвърдената съставна крайна точка на събитията за ефикасност инсулт/транзиторна исхемична атака (ТИА)/събитие на системна емболия (SEE), е ограничен и включва 2 събития на инсулт в групата на едоксабан 60 mg (0,7%; 95% ДИ: 0,1% до 2,4%) и 3 събития на инсулт в групата на едоксабан 75 mg (1%; 95% ДИ: 0,2% до 2,9%).

Потвърдено събитие на голямо кървене възниква при 2-ма (0,7%; 95% ДИ: 0,1% до 2,4%) от участниците в групата на едоксабан 60 mg в сравнение с 3-ма (1,0%; 95% ДИ: 0,2% до 2,9%) участници в групата на едоксабан 75 mg. От 2-та случая на голямо кървене в групата на едоксабан 60 mg единият е в критична зона/орган (вътреочно), а другото голямо кървене е вътремускулно. От 3-те случая на голямо кървене в групата на едоксабан 75 mg 2 случая възникват в критична зона/орган (вътремозъчно/1 с летален изход), а 1 представлява кървене в горната част на стомашно-чревния (СЧ) тракт (животозастрашаващо). Има също и 9 (3%) случая на клинично значимо неголямо кървене (CRNM) в групата на едоксабан 60 mg и 7 (2,3%) случая на CRNM кървене в групата на едоксабан 75 mg.

Освен клиничното изпитване E314 в 10 европейски страни е проведено едно проспективно, многонационално, многоцентрово, обсервационно постмаркетингово проучване (ETNA-AF), което включва 13 980 участници. В рамките на тази популация 1 826 имат CrCl > 100 ml/min и получават едоксабан 60 mg в съответствие с критериите за прилагане, представени в КХП. Годишните честоти на съставната от исхемичен инсулт или системна емболия са 0,39%/год, а събития на голямо кървене възникват при 0,73%/год.

Имайки предвид общо данните от ENGAGE AF, E314 и ETNA-AF, се очаква пациентите с НКПМ и висок CrCl, лекувани с едоксабан 60 mg, да имат годишна честота на исхемичен инсулт/системна емболия $\leq 1\%$. Не се очаква повишаването на дозата над 60 mg при пациенти с НКПМ с висок CrCl (> 100 ml/min) да осигури по-добра защита срещу инсулт и може да се асоциира с повече нежелани събития. Поради това схемата едоксабан 60 mg веднъж дневно се препоръчва при такива пациенти след внимателна оценка на индивидуалния риск от тромбоемболични събития и кървене (вж. точка 4.4).

Пациенти, при които се предприема кардиоверсия

Проведено е многоцентрово, проспективно, рандомизирано, открито проучване със заслепено оценяване на крайните точки (ENSURE-AF), в което са рандомизирани 2 199 участници (които

не са приемали перорални антикоагуланти досега и такива, лекувани преди това) с НКПМ, планирани за кардиоверсия, за да се сравни едоксабан 60 mg веднъж дневно с еноксапарин/варфарин, така че да се поддържа терапевтично INR от 2,0-3,0 (рандомизирани 1:1), средното TTR за варфарин е 70,8%. Общо 2 149 участници са лекувани или с едоксабан (N = 1 067), или с еноксапарин/варфарин (N = 1 082). Участниците в групата за лечение с едоксабан получават 30 mg веднъж дневно, ако са налице един или повече от следните клинични фактори: умерено тежка степен на бъбречно увреждане (CrCl 30 – 50 ml/min), ниско телесно тегло (≤ 60 kg) или съпътстващата употреба на специфични инхибитори на P-gr. При мнозинството от участниците в групите на едоксабан и варфарин е извършена кардиоверсия (съответно 83,7% и 78,9%) или те са претърпели спонтанна конверсия (съответно 6,6% и 8,6%). Използвана е кардиоверсия, насочвана от ТЕЕ (в рамките на 3 дни от началото) или конвенционална кардиоверсия (най-малко 21 дни след предварителното лечение). Участниците са продължили да приемат лечението за 28 дни след кардиоверсията.

Първичният резултат за ефикасност представлява съставна от инсулт, SEE, МИ и СС смъртност. Общо 5 (0,5%, 95% ДИ 0,15% - 1,06%) събития възникват при участници в групата на едоксабан (N = 1 095) и 11 (1,0%, 95% ДИ 0,50% - 1,78%) събития в групата на варфарин (N = 1 104); съотношение на шансовете (Odds Ratio, OR) 0,46 (95% ДИ 0,12 - 1,43); ITT набор за анализ през целия период на проучването със средна продължителност 66 дни.

Първичният резултат за безопасност е съставна от значително и клинично значимо неголямо (CRNM) кървене. Общо 16 (1,5%, 95% ДИ 0,86% - 2,42%) събития възникват при участници в групата на едоксабан (N = 1 067) и 11 (1,0%, 95% ДИ 0,51% - 1,81%) събития в групата на варфарин (N = 1 082); съотношение на шансовете 1,48 (95% ДИ 0,64 - 3,55); набор за анализ за безопасност през периода на лечение.

Това експлораторно проучване показва ниски честоти на голямо кървене и CRNM кървене и тромбоемболия в двете групи за лечение при условията на кардиоверсия.

Педиатрична популация

Безопасността, ефикасността, фармакокинетиката и фармакодинамиката на едоксабан при педиатрични участници от раждането до 18-годишна възраст с ВТЕ и сърдечни заболявания с риск от тромботични събития са оценени в две проучвания фаза 3, Hokusai VTE PEDIATRICS и ENNOBLE-ATE (вж. точка 4.2). Основното педиатрично проучване, Hokusai VTE PEDIATRICS, е описано по-долу.

Основното проучване (Hokusai VTE PEDIATRICS) е открито, рандомизирано, многоцентрово, контролирано, фаза 3 проучване за оценка на фармакокинетиката и фармакодинамиката на едоксабан и за сравнение на ефикасността и безопасността на едоксабан със стандартна (контролна група) антикоагулационна терапия при педиатрични участници от раждането до под 18-годишна възраст с потвърдена венозна тромбоемболия (ВТЕ).

Първичната крайна точка за ефикасност е съставната крайна точка – симптоматично рецидивиращо венозно тромбоемболично заболяване, смърт в резултат от ВТЕ и без промяна или увеличаване на тромботичния товар по време на първия 3-месечен период (плануваната продължителност на лечението е от 6 до 12 седмици за педиатрични пациенти от раждането до под 6-месечна възраст).

Дозите едоксабан, изпитвани в проучването Hokusai VTE PEDIATRICS, са определени според възрастта и теглото. Понижаване на дозите се препоръчва на базата на клинични фактори, включително бъбречна функция и съпътстваща употреба на инхибитори на P-gr (Таблица 12).

Таблица 12: Изпитвани дози едоксабан в проучването Hokusai VTE PEDIATRICS

Възраст към датата на съгласие	Телесно тегло	Доза (таблетка) ^a	Доза (суспензия) ^a	Понижаване на дозата ^b
12 до < 18 год.	≥ 60 kg	60 mg	NA	45 mg
	≥ 30 и < 60 kg	45 mg	NA	30 mg
	< 5-и персентил за възраст	30 mg	NA	NA
6 до < 12 год.	< 60 kg; дозата е определена на база mg/kg	NA	1,2 mg/kg (максимум 45 mg)	0,8 mg/kg (максимум 45 mg)
2 до < 6 год.	Дозата е определена на база mg/kg	NA	1,4 mg/kg (максимум 45 mg)	0,7 mg/kg (максимум 24 mg)
6 месеца до < 2 год.	Дозата е определена на база g/kg	NA	1,5 mg/kg (максимум 45 mg)	0,75 mg/kg (максимум 24 mg)
> 28 дни до < 6 месеца	Дозата е определена на база mg/kg	NA	0,8 mg/kg (максимум 12 mg)	0,4 mg/kg (максимум 6 mg)
От раждането (38 гестационни седмици) до ≤ 28 дни	Дозата е определена на база mg/kg	NA	0,4 mg/kg (максимум 6 mg)	0,4 mg/kg (максимум 6 mg)

NA = неприложимо; год. = години

^a Участниците са инструктирани да приемат едоксабан (таблетки или гранули) перорално веднъж дневно, по едно и също време всеки ден, със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат с чаша вода.

^b На базата на клинични фактори, включително бъбречна функция (умерено тежка степен на бъбречно увреждане с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) 10–20, 20–35, 30–50 ml/min/1,73m² за участници на възраст > 4 и ≤ 8 седмици, > 8 седмици и ≤ 2 години, > 2 и ≤ 12 години; eGFR 35–55 ml/min/1,73m² за момчета > 12 и < 18 години; и eGFR 30 – 50 ml/min/1,73m² за момичета > 12 и < 18 години) и съпътстваща употреба на инхибитори на P-гр (напр. циклоспорин, дронедарон, еритромицин, кетоназол).

Общо 290 участници са рандомизирани в проучването: 147 в групата на едоксабан и 143 в контролната група на стандартно лечение, от които 286 участници приемат най-малко една доза от лекарството по проучването (mITT); 145 участници в групата на едоксабан и 141 участници в контролната група. Приблизително половината от всички участници са мъже (52,4%) и мнозинството лекувани участници са от бялата раса (177 [61,9%] участници). Средното тегло е 45,35 kg, а средният индекс на телесната маса (BMI) е 20,4 kg/m². Общо 167 (58,4%) участници са в кохортата от 12 до < 18 години, 44 (15,4%) участници са в кохортата от 6 до < 12 години, 31 (10,8%) пациенти са в кохортата от 2 до < 6 години, 28 (9,8%) участници са в кохортата от 6 месеца до < 2 години и 16 (5,6%) участници са в кохортата от 0 до < 6 месеца. Общо 28 (19,3%) деца в групата на едоксабан и 31 (22,0%) деца в контролната група имат анамнеза за неоплазми. Видът на индексното събитие е ДВТ със или без БЕ при 125 (86,2%) от 145 деца от групата на едоксабан и 121 (85,8%) от 141 деца в контролната група, докато при останалите случаи – 20 (13,8%) в групата на едоксабан и 20 (14,2%) в контролната група – е БЕ без ДВТ. Случаите на ДВТ най-често са локализирани в долните крайници (50 (34,5%) и 44 (31,2%) случая в групите съответно на едоксабан и контролната група), горните крайници (22 (15,2%) спрямо 24 (17,0%)) и церебралния венозен синус (27 (18,6%) спрямо 21 (14,9%)).

КР за групата на едоксабан спрямо контролната група на стандартно лечение е 1,01 (95% ДИ: 0,59 до 1,72). Горната граница на 95%-ия ДИ (1,72) надвишава предварително определената граница за не по-малка ефикасност от 1,5, следователно не по-малката ефикасност на едоксабан спрямо стандартно лечение не е потвърдена (вж. Таблица 13).

Таблица 13: Оценена съставна първична крайна точка за ефикасност – Основен период на лечение (mITT група за анализ)

	Едоксабан (N = 145)	Стандартно лечение (N = 141)
Участници със събития (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Симптоматична рецидивираща ВТЕ (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
БЕ със или без ДВТ (n, %)	0	1 (0,7)
Летална БЕ (n, %)	0	0
Нелетална БЕ (n, %)	0	1 (0,7)
Само ДВТ (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Летална ДВТ (n, %)	0	0
Нелетална ДВТ (n, %)	4 (2,8)	0
Необяснима смърт, при която не може да се изключи ВТЕ (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Без промяна или увеличаване на тромботичния товар на базата на образни изследвания (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Коефициент на риск ^a	1,01	-
2-странен 95% ДИ за коефициента на риск	(0,59; 1,72)	-

ДИ = доверителен интервал; ДВТ = дълбока венозна тромбоза; mITT = модифицирана ITT популация; БЕ = белодробна емболия; ВТЕ = венозна тромбоемболия.

^a Коефициент на риск едоксабан спрямо стандартно лечение.

Бележка: Оценената съставна първична крайна точка за ефикасност включва симптоматична рецидивираща ВТЕ, смърт в резултат от ВТЕ и без промяна или увеличаване на тромботичния товар на базата на образни изследвания.

Бележка: Основен период на лечение се дефинира като периода от рандомизацията до Визитата на Месец 3 + 3 дни.

Първичната крайна точка за безопасност е комбинация от голямо кървене и CRNM събития на кървене, възникващи по време на основния период на лечение (3 месеца + 3 дни).

Резултатите за безопасност са сравними между групите на едоксабан и на стандартно лечение. Общо 3 (2,1%) участници в групата на едоксабан и 5 (3,5%) участници в групата на стандартно лечение получават най-малко 1 оценен потвърден епизод на голямо кървене и CRNM събитие по време на основния период на лечение и в хода на лечението [КР (95% ДИ): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Едоксабан се абсорбира с пикови плазмени концентрации в рамките на 1 - 2 часа след перорално приложение на едоксабан таблетки. Абсолютната бионаличност е приблизително 62%. Храната увеличава пиковата експозиция на едоксабан таблетки в различна степен, но има минимален ефект върху общата експозиция. Едоксабан се прилага със или без храна при проучванията ENGAGE AF-TIMI 48 и Hokusai-VTE, а също и при педиатрични проучвания за

ефикасност и безопасност. Едоксабан е с ниска разтворимост при рН 6,0 или по-високо. Едновременно приложение с инхибитори на протонната помпа няма значимо влияние върху експозицията на едоксабан.

В едно проучване с 30 здрави доброволци стойностите и на средната AUC, и на C_{max} при перорално приложение на 60 mg едоксабан под формата на разтрошена таблетка, смесен с ябълково пюре, или посредством назогастрална сонда, суспендиран във вода, показват биоеквивалентност с интактната таблетка. Имайки предвид предвидимия, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на едоксабан, резултатите за бионаличност от това проучване вероятно ще са приложими и при по-ниски дози едоксабан.

Разпределение

Разпределението е двуфазово. Обемът на разпределение е 107 (19,9) l [средно (CO)]. Свързването с плазмените протеини *in vitro* е приблизително 55%. Няма клинично значимо кумулиране на едоксабан (коефициент на кумулиране 1,14) при дозиране веднъж дневно. Концентрациите в стационарно състояние се достигат в рамките на 3 дни.

Биотрансформация

Непромененият едоксабан е основната форма в плазмата. Едоксабан се метаболизира чрез хидролиза (медирана от карбоксилестераза 1), конюгиране или окисление чрез CYP3A4/5 (< 10%). Едоксабан има три активни метаболита, основният метаболит (М-4), образуван чрез хидролиза, е активен и достига по-малко от 10% от експозицията на изходното вещество при здрави лица. Експозицията на останалите метаболити е по-малко от 5%. Едоксабан е субстрат на ефлуксияния транспортер Р-гр, но не е субстрат на ъптейк транспортери като полипептида, транспортер на органични аниони OATP1B1, транспортерите на органични аниони OAT1 или OAT3 или транспортера на органични катиони OCT2. Неговият активен метаболит е субстрат за OATP1B1.

Елиминиране

При здрави лица общият клирънс се изчислява на 22 ($\pm$ 3) l/час като 50% се очистват чрез бъбреците (11 l/час). Чрез бъбречен клирънс се елиминират приблизително 35% от приложената доза. Другите пътища на елиминиране са метаболизъм и билиарна/интестинална екскреция. $t_{1/2}$ при перорално приложение е 10 – 14 часа.

Линейност/нелинейност

Едоксабан показва приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика за дозите от 15 mg до 60 mg при здрави лица.

Специални популации

Старческа възраст

След като се вземат предвид бъбречната функция и телесното тегло, възрастта няма допълнителен клинично значим ефект върху фармакокинетиката на едоксабан при популяционен фармакокинетичен анализ на основното фаза 3 проучване при НКПМ (ENGAGE AF-TIMI 48).

Бъбречно увреждане

Плазмените AUC за участници с лека ($CrCl > 50 - 80$ ml/min), умерено тежка ($CrCl 30 - 50$ ml/min) и тежка степен ($CrCl < 30$ ml/min, но не на диализа) на бъбречно увреждане се повишават със съответно 32%, 74% и 72% спрямо лица с нормална бъбречна функция. При пациенти с бъбречно увреждане метаболитният профил се променя и се образува по-голямо количество активни метаболити.

Съществува линейно съотношение между плазмената концентрация на едоксабан и анти-FXa активността независимо от бъбречната функция.

Участниците с ТБН на перитонеална диализа имат 93% по-висока обща експозиция в сравнение със здрави лица.

Популационното ФК моделиране показва, че експозицията приблизително се удвоява при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CrCl 15 – 29 ml/min) спрямо пациентите с нормална бъбречна функция.

Таблица 14 по-долу показва анти-FXa активността на едоксабан по категория CrCl за всяко показание.

Таблица 14: Анти-FXa активност на едоксабан по CrCl

Доза едоксабан	CrCl (ml/min)	Анти-FXa активност на едоксабан след дозата (IU/ml) ¹	Анти-FXa активност на едоксабан преди дозата (IU/ml) ²
Медиана [диапазон 2,5 – 97,5%]			
Профилактика на инсулт и системна емболия: НКПМ			
30 mg веднъж дневно	≥ 30 до ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg веднъж дневно *	> 50 до ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	> 70 до ≤ 90	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	> 90 до ≤ 110	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	> 110 до ≤ 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]
Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (ВТЕ)			
30 mg веднъж дневно	≥ 30 до ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg веднъж дневно *	> 50 до ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	> 70 до ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	> 90 до ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	> 110 до ≤ 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]

* Понижаване на дозата до 30 mg за ниско телесно тегло ≤ 60 kg или специфични съпътстващо прилагани инхибитори на P-gp

¹ „След дозата“ е еквивалентно на C_{max} (пробите за „след дозата“ са взети 1 – 3 часа след приложението на едоксабан)

² „Преди дозата“ е еквивалентно на C_{min}

Въпреки че лечението с едоксабан не изисква рутинно наблюдение, антикоагулационният ефект може да се определи посредством калибриран тест за количествено определяне на анти-FXa, което може да е полезно в извънредни ситуации, когато информацията за експозицията на едоксабан може да помогне за вземане на информирани клинични решения, например предозиране и спешна хирургична интервенция (вж. също точка 4.4).

Една 4-часова хемодиализна сесия понижава общите експозиции на едоксабан с по-малко от 9%.

Чернодробно увреждане

Пациентите с лека или умерено тежка степен на чернодробно увреждане показват сравними фармакокинетика и фармакодинамика със съответната им контролна група здрави доброволци. Едоксабан не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Пол

След като се вземе предвид телесното тегло, полът няма допълнителен клинично значим ефект върху фармакокинетиката на едоксабан при популационен фармакокинетичен анализ на фаза 3 проучването при НКПМ (ENGAGE AF-TIMI 48).

Етнически произход

При популационен фармакокинетичен анализ в проучването ENGAGE AF-TIMI 48 пиковата и общата експозиция при пациенти от азиатски и неазиатски произход са сравними.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на едоксабан е оценена при 208 педиатрични участници в 3 клинични проучвания (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE и ФК/ФД проучване с единична доза), като е използван популационен фармакокинетичен (PopPK) модел. Фармакокинетичните данни от 141 педиатрични участници в Hokusai VTE PEDIATRICS и ENNOBLE-ATE са включени в PopPK анализа. Експозицията на едоксабан при педиатричните участници е общо взето в диапазона на експозициите, наблюдавани при възрастни пациенти, но има 20-30% по-ниска експозиция при юноши на възраст от 12 до < 18 години в сравнение с възрастни, които получават едоксабан таблетки от 60 mg. В Hokusai VTE PEDIATRICS и ENNOBLE-ATE наблюдаваните средно геометрични най-ниски експозиции на едоксабан в педиатричната популация са 7,8 ng/ml при участници на възраст от 0 до < 6 месеца (N = 10), 8,6 ng/ml при участници на възраст от 6 месеца до < 2 години (N = 19), 7,4 ng/ml при участници на възраст от 2 до < 6 години (N = 37), 13,7 ng/ml при участници на възраст от 6 до < 12 години (N = 37) и 10,8 ng/ml при участници на възраст от 12 до < 18 години (N = 39).

Телесно тегло

При популационен фармакокинетичен анализ на проучването ENGAGE AF-TIMI 48 при НКПМ C_{max} и AUC при пациентите с медиана на ниско телесно тегло (55 kg) са повишени със съответно 40% и 13% в сравнение с пациентите с медиана на високо телесно тегло (84 kg). При фаза 3 клиничните проучвания (както при показанието НКПМ, така и при ВТЕ) пациентите с телесно тегло ≤ 60 kg имат 50% понижение на дозата на едоксабан и имат сходна ефикасност и по-малко случаи на кървене в сравнение с варфарин.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Показателите PT, INR, aPTT и анти-FXa корелират линейно с концентрациите на едоксабан при възрастни. Наблюдавана е също линейна корелация между анти-FXa активността и плазмените концентрации на едоксабан при педиатрични пациенти от раждането до 18-годишна възраст. Като цяло връзките ФК-ФД са подобни между педиатричните пациенти от раждането до 18-годишна възраст и възрастните пациенти с ВТЕ. Вариабилността на ФД обаче поражда значителна несигурност при оценката на тази връзка.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал или фототоксичност.

Репродуктивна токсикология

Едоксабан показва вагинална хеморагия при по-високи дози при плъхове и зайци, но няма ефекти върху репродуктивните способности на възрастните плъхове.

При плъхове не се наблюдават ефекти върху фертилитета при мъжките и женските.

В репродуктивните проучвания при животни, зайците показват повишена честота на вариации на жлъчния мехур при доза 200 mg/kg, която е приблизително 65 пъти максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) 60 mg/ден въз основа на общата телесна повърхност в mg/m^2 . Наблюдава се повишена честота на постимплантационни загуби, съответно при плъхове при доза 300 mg/kg/ден (приблизително 49 пъти МПДХ) и при зайци при доза 200 mg/kg/ден (приблизително 65 пъти МПДХ).

Едоксабан се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Активното вещество едоксабан този път персистира в околната среда (за указания за изхвърляне вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол (E421)
Прежелатинизирано нишесте
Кросповидон (E1202)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)
Макрогол (8000)
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Карнаубски восък

Roteas 15 mg филмирани таблетки

Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

Roteas 30 mg филмирани таблетки

Железен оксид, червен (E172)

Roteas 60 mg филмирани таблетки

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Roteas 15 mg филмирани таблетки

Блистери от PVC/алуминий в картонени опаковки по 10 филмирани таблетки.
Перфорирани блистери с единични дози от PVC/алуминий в картонени опаковки по 10 x 1 филмирани таблетки.

Roteas 30 mg филмирани таблетки

Блистери от PVC/алуминий в картонени опаковки по 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 филмирани таблетки.
Перфорирани блистери с единични дози от PVC/алуминий в картонени опаковки по 10 x 1, 50 x 1 и 100 x 1 филмирани таблетки.
Бутилки от полипропилен с висока плътност (HDPE) с капачка на винт от полипропилен (PP), съдържащи 90 филмирани таблетки.

Roteas 60 mg филмирани таблетки

Блистери от PVC/алуминий в картонени опаковки по 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 филмирани таблетки.
Перфорирани блистери с единични дози от PVC/алуминий в картонени опаковки по 10 x 1, 50 x 1 и 100 x 1 филмирани таблетки.
Бутилки от полипропилен с висока плътност (HDPE) с капачка на винт от полипропилен (PP), съдържащи 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roteas 15 mg филмирани таблетки

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg филмирани таблетки

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

Roteas 60 mg филмирани таблетки

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 април 2017 г.

Дата на последно подновяване: 09 декември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Roteas във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува с националния компетентен орган (НКО) съдържанието и формата на обучителната програма, включително комуникационните средства, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма е насочена към намаляване на риска от сериозно кървене или хеморагия при пациентите, лекувани с Roteas, като се осигури информираност на предписващите и се предоставят насоки за подходящ подбор на пациенти, правилно дозиране и управление на риска.

Програмата има за цел също да гарантира, че медицинските специалисти, които възнамеряват да предписват Roteas, са информирани за сигналната карта на пациента и че самата карта трябва да се дава на всички пациенти, лекувани с Roteas, и да се преглежда с тях.

ПРУ гарантира, че във всяка държава членка, където се продава Roteas, всички медицински специалисти, от които се очаква да използват Roteas, са снабдени със следния обучителен материал:

- Кратка характеристика на продукта (КХП)
- Ръководство за предписване за медицински специалисти
- Сигнална карта на пациента

Ръководството за предписване за медицински специалисти трябва да съдържа следните основни елементи:

- Съответната информация за риска от кървене
- Подробна информация за популацията, потенциално изложена на по-висок риск от кървене
- Противопоказания
- Препоръки за корекция на дозата при популациите в риск, включително пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане, ниско телесно тегло и съпътстващата употреба на някои инхибитори на P-gp
- Насоки за преминаване от и на лечение с Roteas
- Насоки относно хирургична или инвазивна процедура и временно прекъсване
- Овладяване на ситуации на предозиране и хеморагия
- Използване на коагулационни тестове и тяхното тълкуване
- На всички пациенти трябва да се осигури сигнална карта на пациента и те ще бъдат консултирани за:
 - Признаците или симптомите на кървене и кога да потърсят помощ от медицинско лице
 - Значението на спазването на лечението
 - Необходимостта да носят сигналната карта на пациента със себе си по всяко време
 - Необходимостта да информират медицинските специалисти, че приемат Roteas, ако им се налага хирургична или инвазивна процедура

Сигналната карта на пациента трябва да съдържа следните основни предупреждения за безопасност:

- Признаците или симптомите на кървене и кога да потърсят помощ
- Значението на спазването на лечението
- Необходимостта да носят сигналната карта на пациента със себе си по всяко време
- Необходимостта да информират медицинските специалисти, че приемат Roteas, ако им се налага хирургична или инвазивна процедура

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА 15 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roteas 15 mg филмирани таблетки
едоксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg едоксабан (като тозилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
10 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1152/001 10 филмирани таблетки
EU/1/16/1152/002 10 x 1 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Roteas 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С 10 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 15 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roteas 15 mg филмирани таблетки
едоксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie(лоро)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ С 10 x 1 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 15 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roteas 15 mg филмирани таблетки
едоксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА 30 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roteas 30 mg филмирани таблетки
едоксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg едоксабан (като тозилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
10 x 1 филмирани таблетки
50 x 1 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Roteas 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С 10 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 30 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roteas 30 mg филмирани таблетки
едоксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С 14 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 30 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roteas 30 mg филмирани таблетки
едоксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ С 10 x 1 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 30 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roteas 30 mg филмирани таблетки
едоксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА ОТ HDPE ЗА 30 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roteas 30 mg филмирани таблетки
едоксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg едоксабан (като тозилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1152/029 90 филмирани таблетки (бутилка от HDPE)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. (приложимо само за етикета на бутилката)

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Roteas 30 mg (приложимо само за външната картонена кутия, неприложимо за етикета на бутилката)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор (приложимо само за външната картонена кутия, неприложимо за етикета на бутилката)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC (приложимо само за външната картонена кутия, неприложимо за етикета на бутилката)
SN (приложимо само за външната картонена кутия, неприложимо за етикета на бутилката)
NN (приложимо само за външната картонена кутия, неприложимо за етикета на бутилката)

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА 60 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roteas 60 mg филмирани таблетки
едоксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg едоксабан (като тозилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
10 x 1 филмирани таблетки
50 x 1 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1152/016 10 филмирани таблетки
EU/1/16/115/017 14 филмирани таблетки
EU/1/16/115/018 28 филмирани таблетки
EU/1/16/115/019 30 филмирани таблетки
EU/1/16/115/020 56 филмирани таблетки
EU/1/16/115/021 60 филмирани таблетки
EU/1/16/115/022 84 филмирани таблетки
EU/1/16/115/023 90 филмирани таблетки
EU/1/16/115/024 98 филмирани таблетки
EU/1/16/115/025 100 филмирани таблетки
EU/1/16/115/026 10 x 1 филмирани таблетки
EU/1/16/115/027 50 x 1 филмирани таблетки
EU/1/16/115/028 100 x 1 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Roteas 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С 10 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 60 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roteas 60 mg филмирани таблетки
едоксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С 14 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 60 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roteas 60 mg филмирани таблетки
едоксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ С 10 x 1 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 60 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roteas 60 mg филмирани таблетки
едоксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА ОТ HDPE ЗА 60 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roteas 60 mg филмирани таблетки
едоксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg едоксабан (като тозилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1152/030 90 филмирани таблетки (бутилка от HDPE)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. (приложимо само за етикета на бутилката)

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Roteas 60 mg (приложимо само за външната картонена кутия, неприложимо за етикета на бутилката)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор (приложимо само за външната картонена кутия, неприложимо за етикета на бутилката)

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC (приложимо само за външната картонена кутия, неприложимо за етикета на бутилката)
SN (приложимо само за външната картонена кутия, неприложимо за етикета на бутилката)
NN (приложимо само за външната картонена кутия, неприложимо за етикета на бутилката)

СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

Roteas

филмирани таблетки
едоксабан

Моля, носете тази карта у себе си по всяко време.

Представете я на Вашия здравен специалист, фармацевт, лекар или зъболекар преди всякакво медицинско лечение или процедура.

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА

Име на пациента:

Дата на раждане:

В спешен случай моля, свържете се с:

Име:

Телефон №:

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕТО

(Да се попълни от лекар)

Roteas се предписва за приложение веднъж дневно с доза: mg

Започнат на: / (мм/гг)

Кръвна група:

Други лекарства/заболявания:

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПРЕДПИСВАЩИЯ ЛЕКАР

За повече информация или при спешни случаи, моля, свържете се с:

Име на лекаря:

Телефон №, печат на лекарския кабинет:

Подпис на лекаря:

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЗДРАВНИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

- Roteas е перорален антикоагулант, инхибитор на фактор Ха.
- Когато се налага инвазивна процедура, Roteas трябва да се прекрати най-малко 24 часа предварително и да се подходи с нужната предпазливост.
- Roteas може да повиши риска от кръвене. В случай на клинично значимо кръвене, прекратете незабавно лечението.

- Коагулационните тестове, като например международно нормализирано съотношение (INR), протромбиново време (PT) или активирано частично тромбопластиново време (aPTT), не са полезна мярка за ефекта на Roteas. Но един калибриран антифактор Ха тест може да помогне за информирани клинични решения.

Моля, вижте Кратката характеристика на продукта (КХП) за повече информация.

Berlin-Chemie [ФИРМЕН ЗНАК]

ЗА ВАШЕТО ЛЕЧЕНИЕ

Предписано Ви е Roteas, противосъсирващо лекарство, което разрежда кръвта и помага да се предотврати образуването на кръвни съсиреци. Важно е да приемате това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар.

- Ако пропуснете една доза, приемете я незабавно и след това продължете на следващия ден както обикновено – не приемайте двойна на предписаната доза в един и същи ден.
- Не започвайте никакви други лекарства (включително и такива, отпускани без рецепта), без да се консултирате с Вашия лекар.
- Не спирайте да приемате Roteas, без да се консултирате с Вашия лекар, тъй като това може да увеличи риска да получите кръвен съсирек.
- Моля, прочетете листовката, намираща се във всяка опаковка Roteas.

КОГА ДА ПОТЪРСИТЕ МЕДИЦИНСКИ СЪВЕТ

РИСК ОТ КЪРВЕНЕ

Приемането на противосъсирващо лекарство (антикоагулант), като например Roteas, може да повиши риска от кървене. Ето защо е важно да познавате възможните признаци и симптоми на кървене и да говорите с Вашия лекар **незабавно**, ако получите някое от следните:

- Образуване на синини или кървене под кожата
- Кръв в урината
- Изкашляне на кръв
- Повръщане на кръв или материя, която прилича на смляно кафе
- Кървене от носа или порязвания, които дълго време не спират да кървят
- Изпращения с цвят на катран
- Световъртеж или внезапно главоболие
- Необяснима умора
- Неестествено вагинално кървене, включително по-тежка или продължителна менструация

Моля, говорете с Вашия лекар, ако получите някакви необичайни симптоми.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Roteas 15 mg филмирани таблетки

Roteas 30 mg филмирани таблетки

Roteas 60 mg филмирани таблетки

едоксабан (edoxaban)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Roteas и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Roteas
3. Как да приемате Roteas
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Roteas
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Roteas и за какво се използва

Roteas съдържа активното вещество едоксабан и спада към група лекарства, наречени антикоагуланти. Това лекарство помага за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци. То действа чрез блокиране на активността на фактор Ха, който е важен компонент на кръвосъсирването.

Roteas се използва при възрастни:

- **да предотврати образуването на кръвни съсиреци в мозъка (инсулт) и други кръвоносни съдове в тялото**, ако имате определен вид неправилен сърдечен ритъм, наречен неклапно предсърдно мъждене, и най-малко един допълнителен рисков фактор като сърдечна недостатъчност, предишен инсулт или високо кръвно налягане;
- **за лечение на кръвни съсиреци във вените на краката (дълбока венозна тромбоза) и в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробна емболия) и за да предотврати повторно образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на краката и/или белите дробове.**

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Roteas

Не приемайте Roteas

- ако сте алергични към едоксабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате активно кървене;
- ако имате заболяване или състояние, което повишава риска за сериозно кървене (например стомашна язва, нараняване или кръвоизлив в мозъка, скорошна операция на мозъка или очите);
- ако приемате други лекарства за предпазване от образуването на съсиреци (например варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан или хепарин), освен когато промените

- антикоагулантното лечение или докато получавате хепарин през венозен или артериален катетър, за да се запази проходимостта му;
- ако страдате от чернодробно заболяване, което води до повишен риск от кървене;
 - ако имате неконтролирано високо кръвно налягане;
 - ако сте бременна или кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемате Roteas,

- ако сте изложени на риск от кървене, какъвто може да е случаят, ако имате някое от следните състояния:
 - терминална бъбречна недостатъчност или ако сте на диализа;
 - тежко чернодробно заболяване;
 - заболявания с кървене;
 - проблем с кръвоносните съдове в задната част на очите (ретинопатия);
 - скорошно кървене в мозъка (вътречерепно или вътремозъчно кървене);
 - проблеми с кръвоносните съдове на мозъка или гръбначния стълб;
- ако имате механична сърдечна клапа.

Roteas 15 mg трябва да се използва само когато се преминава от Roteas 30 mg на антагонист на витамин К (например варфарин) (вижте точка 3. „Как да приемате Roteas“).

Обърнете специално внимание при употребата на Roteas:

- ако знаете, че имате заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което причинява повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение за необходимостта от промяна на лечението.

Ако Ви предстои операция:

- много е важно да приемате Roteas преди и след операцията точно във времето, определено от Вашия лекар. Ако е възможно, Roteas трябва да се спре поне 24 часа преди операцията. Вашият лекар ще определи кога да подновите приема на Roteas. В спешни ситуации Вашият лекар ще помогне да се определят подходящите действия по отношение на Roteas.

Деца и юноши

Roteas не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Roteas

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Ако приемате някое от следните:

- някои лекарства за гъбични инфекции (например кетоконазол);
- лекарства за лечение на нарушен сърдечен ритъм (например дронедазон, хинидин, верапамил);
- други лекарства, които намаляват кръвосъсирването (например хепарин, клопидогрел или антагонисти на витамин К като варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или дабигатран, ривароксабан, апиксабан);
- антибиотици (например еритромицин, кларитромицин);
- лекарства за предотвратяване на отхвърлянето на органи след трансплантация (например циклоспорин);
- противовъзпалителни и болкоуспокояващи лекарства (например напроксен или ацетилсалицилова киселина);

- лекарства за лечение на депресия, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас, информирайте Вашия лекар, преди да приемате Roteas, тъй като тези лекарства могат да засилят ефектите на Roteas и вероятността от нежелано кървене. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с Roteas и дали трябва да бъдете наблюдавани.

Ако приемате някое от следните:

- някои лекарства за лечение на епилепсия (например фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал);
- жълт кантарион, билков продукт, използван при тревожност и лека депресия;
- рифампицин, антибиотик.

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас, информирайте Вашия лекар преди да приемате Roteas, тъй като ефектът на Roteas може да бъде понижен. Вашият лекар ще реши дали да Ви лекува с Roteas и дали трябва да бъдете под наблюдение.

Бременност и кърмене

Не приемайте Roteas, ако сте бременна или кърмите. Ако има вероятност да забременеете, използвайте надеждна контрацепция, докато приемате Roteas. Ако забременеете, докато приемате Roteas, незабавно уведомете Вашия лекар, който ще реши как трябва да се лекувате.

Шофиране и работа с машини

Roteas не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Roteas

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Каква доза да приемате

Препоръчителната доза е една таблетка от **60 mg** веднъж дневно.

- **ако имате нарушена бъбречна функция**, дозата може да се намали до една таблетка от **30 mg** веднъж дневно от Вашия лекар;
- **ако телесното Ви тегло е 60 kg или по-малко**, препоръчителната доза е една таблетка от **30 mg** веднъж дневно;
- **ако Вашият лекар Ви е предписал лекарства, известни като инхибитори на P-gp:** циклоспорин, дронедарон, еритромицин или кетоконазол, препоръчителната доза е една таблетка от **30 mg** веднъж дневно.

Как да приемате таблетката

Поглъщайте таблетката за предпочитане с вода.

Roteas може да се приема със или без храна.

Ако се затруднявате да глътнете таблетката цяла, говорете с Вашия лекар относно други възможни начини за приемане на Roteas. Таблетката може да се разтрошава и смесва с вода или ябълково пюре, непосредствено преди да я приемете. Ако е необходимо, Вашият лекар може да Ви даде разтрошената таблетка Roteas и през сонда през носа (назогастрална сонда) или стомашна сонда (гастрална сонда за хранене).

Вашият лекар може да променя антикоагулантното Ви лечение, както следва:

Преминаване от антагонисти на витамин К (например варфарин) на Roteas

Спрете да приемате антагониста на витамин К (например варфарин). Вашият лекар ще трябва да направи кръвни изследвания и ще Ви уведоми кога да започнете да приемате Roteas.

Преминаване от перорални антикоагуланти, които не са антагонисти на витамин К (дабигатран, ривароксабан или апиксабан), на Roteas

Спрете да приемате предшестващите лекарства (например дабигатран, ривароксабан или апиксабан) и започнете да приемате Roteas по времето за следващата планирана доза.

Преминаване от парентерални антикоагуланти (например хепарин) на Roteas

Спрете да приемате антикоагуланта (например хепарин) и започнете Roteas по времето за следващата планирана доза антикоагулант.

Преминаване от Roteas на антагонисти на витамин К (например варфарин)

Ако понастоящем приемате **60 mg Roteas**:

Вашият лекар ще Ви каже да намалите дозата Roteas до една таблетка от 30 mg веднъж дневно и да го приемате заедно с антагонист на витамин К (например варфарин). Вашият лекар ще трябва да направи кръвни изследвания и ще Ви каже кога да спрете да приемате Roteas.

Ако понастоящем приемате **30 mg (намалена доза) Roteas**:

Вашият лекар ще Ви каже да намалите дозата Roteas до една таблетка от 15 mg веднъж дневно и да я приемате заедно с антагонист на витамин К (например варфарин). Вашият лекар ще трябва да направи кръвни изследвания и ще Ви каже кога да спрете да приемате Roteas.

Преминаване от Roteas на перорални антикоагуланти, които не са антагонисти на витамин К (дабигатран, ривароксабан или апиксабан)

Спрете да приемате Roteas и започнете антикоагулант, който не е антагонист на витамин К (например дабигатран, ривароксабан или апиксабан), по времето за следващата планирана доза Roteas.

Преминаване от Roteas на парентерални антикоагуланти (например хепарин)

Спрете да приемате Roteas и започнете парентералния антикоагулант (например хепарин) по времето за следващата планирана доза Roteas.

Пациенти, при които се предприема кардиоверсия

Ако при Вас нарушеният сърдечен ритъм трябва да се нормализира посредством процедура, наречена кардиоверсия, приемайте Roteas по времето, определено от Вашия лекар, за да предотвратите образуването на кръвни съсиреци в мозъка и други кръвоносни съдове в тялото Ви.

Ако сте приели повече от необходимата доза Roteas

Незабавно кажете на Вашия лекар, ако сте приели твърде много таблетки Roteas.

Ако сте приели повече Roteas от препоръчаното, може да имате повишен риск от кървене.

Ако сте пропуснали да приемете Roteas

Трябва незабавно да приемете таблетката и след това да продължите на следващия ден с таблетката веднъж дневно, както е обичайно. Не вземайте двойна доза в един и същи ден, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Roteas

Не спирайте да приемате Roteas без първо да говорите с Вашия лекар, тъй като Roteas лекува и предпазва от сериозни заболявания.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Както други подобни лекарства (лекарства за намаляване образуването на кръвни съсиреци), Roteas може да причини кървене, което може потенциално да бъде животозастрашаващо. В някои случаи кървенето може да не е очевидно.

Ако имате някакъв случай на кървене, което не спира от само себе си, или ако имате признаци на прекомерно кървене (необичайна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие или необясним оток), незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по-внимателно или да промени лечението Ви.

Общ списък на възможните нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- стомашна болка;
- отклонения в чернодробните функционални показатели;
- кървене от кожата или подкожен кръвоизлив;
- анемия (ниско ниво на червените кръвни клетки);
- кръвоизлив от носа;
- кръвоизлив от влагалището;
- обрив;
- кръвоизлив в червата;
- кървене от устата и/или гърлото;
- кръв в урината Ви;
- кървене от нараняване (при убождаване);
- кръвоизлив в стомаха;
- замаяност;
- гадене;
- главоболие;
- сърбеж.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- кръвоизлив в окото;
- кървене от хирургична рана след операция;
- кръв в храчката след изкашляне;
- кръвоизлив в мозъка;
- други видове кръвоизливи;
- намален брой тромбоцити в кръвта (което може да повлияе кръвосъсирването);
- алергична реакция;
- уртикария.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- кръвоизлив в мускулите;
- кръвоизлив в ставите;
- кръвоизлив в корема;

- кръвоизлив в сърцето;
- кръвоизлив в черепа;
- кръвене след хирургична намеса;
- алергичен шок;
- оток на която и да е част от тялото поради алергична реакция.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- кръвоизлив в бъбрека понякога с наличие на кръв в урината, водещ до неспособност на бъбреците да функционират правилно (свързана с антикогулант нефропатия).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Roteas

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия след „Годен до:” и върху всеки блистер или бутилка след „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Roteas

- Активно вещество: едоксабан (като тозилат).

Roteas 15 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 15 mg едоксабан (като тозилат).

Roteas 30 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 30 mg едоксабан (като тозилат).

Roteas 60 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 60 mg едоксабан (като тозилат).

- Други съставки:

Roteas 15 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката: манитол (E421), прежелатинизирано нишесте, кросповидон (E1202), хидроксипропилцелулоза (E463), магнезиев стеарат (E470b).

Филмово покритие: хипромелоза (E464), макрогол (8000), титанов диоксид (E171), талк (E553b), карнаубски восък, червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172).

Roteas 30 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката: манитол (E421), прежелатинизирано нишесте, кросповидон (E1202), хидроксипропилцелулоза (E463), магнезиев стеарат (E470b).

Филмово покритие: хипромелоза (E464), макрогол (8000), титанов диоксид (E171), талк (E553b), карнаубски восък, червен железен оксид (E172).

Roteas 60 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката: манитол (E421), прежелатинизирано нишесте, кросповидон (E1202), хидроксипропилцелулоза (E463), магнезиев стеарат (E470b).

Филмово покритие: хипромелоза (E464), макрогол (8000), титанов диоксид (E171), талк (E553b), карнаубски восък, жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Roteas и какво съдържа опаковката

Roteas 15 mg филмирани таблетки са оранжеви, кръгли (6,7 mm в диаметър) и с вдлъбнато релефно означение „DSC L15” от едната страна.

Те се предлагат в блистери в картонени кутии с по 10 филмирани таблетки или блистери с единични дози в картонени кутии по 10 x 1 филмирани таблетки.

Roteas 30 mg филмирани таблетки са розови, кръгли (8,5 mm в диаметър) и с вдлъбнато релефно означение „DSC L30” от едната страна.

Те се предлагат в блистери в картонени кутии с по 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 или 100 филмирани таблетки или блистери с единични дози в картонени кутии по 10 x 1, 50 x 1, 100 x 1 филмирани таблетки или в бутилки по 90 филмирани таблетки.

Roteas 60 mg филмирани таблетки са жълти, кръгли (10,5 mm в диаметър) и с вдлъбнато релефно означение „DSC L60” от едната страна.

Те се предлагат в блистери в картонени кутии с по 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 или 100 филмирани таблетки или блистери с единични дози в картонени кутии по 10 x 1, 50 x 1, 100 x 1 филмирани таблетки или в бутилки по 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Германия

Производител

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.