

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA



1. IME LEKA

Roteas[®], 15 mg, film tablete
Roteas[®], 30 mg, film tablete
Roteas[®], 60 mg, film tablete

INN: edoksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Roteas, 15mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 15 mg edoksabana (u obliku tosilata).

Roteas, 30mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 30 mg edoksabana (u obliku tosilata).

Roteas, 60mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 60 mg edoksabana (u obliku tosilata).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Roteas, 15mg, film tablete:

Okrugle film tablete narandžaste boje, prečnika 6,7 mm, sa utisnutom oznakom „DSC L15“.

Roteas, 30mg, film tablete:

Okrugle film tablete ružičaste boje, prečnika 8,5 mm, sa utisnutom oznakom „DSC L30“.

Roteas, 60mg, film tablete:

Okrugle film tablete žute boje, prečnika 10,5 mm, sa utisnutom oznakom „DSC L60“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Roteas je indikovao za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (engl. *nonvalvular atrial fibrillation*, NVAf), sa jednim ili više faktora rizika, kao što su kongestivna srčana insuficijencija, starost ≥ 75 godina, dijabetes melitus, moždani udar u anamnezi ili tranzitorni ishemijski napad (TIA).

Lek Roteas je indikovao za lečenje tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE), kao i u prevenciji ponavljajućih TDV i PE kod odraslih (videti odeljak 4.4 za hemodinamski nestabilne pacijente sa PE).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije

Preporučena doza je 60 mg edoksabana jednom dnevno.
Terapija edoksabanom kod pacijenata sa NVAF mora biti dugotrajna.

Lečenje TDV, lečenje PE i prevencija ponavljajućih TDV i PE (VTE)

Preporučena doza je 60 mg edoksabana jednom dnevno, nakon početne primene parenteralnog antikoagulansa tokom najmanje 5 dana (videti odeljak 5.1). Edoksaban se ne sme primenjivati istovremeno sa početnim parenteralnim antikoagulansom.

Trajanje terapije za lečenje TDV i PE (venske tromboembolije, VTE), kao i prevencije ponavljajuće VTE treba da bude prilagođeno svakom pacijentu nakon pažljive procene koristi od lečenja u odnosu na rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4). Kratko trajanje terapije (najmanje 3 meseca) potrebno je bazirati na prolaznim faktorima rizika (npr. nedavna hirurška intervencija, trauma, imobilizacija), dok duže trajanje treba bazirati na trajnim faktorima rizika ili idiopatskim TDV ili PE.

Za NVAF i VTE preporučena doza je 30 mg edoksabana jednom dnevno kod pacijenata sa jednim ili više sledećih kliničkih faktora:

- umereno ili teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) 15 – 50 mL/min)
- mala telesna masa ≤ 60 kg
- istovremena primena sledećih inhibitora P-glikoproteina (P-gp): ciklosporina, dronedarona, eritromicina i ketokonazola.

Tabela 1: Sažeti prikaz doziranja kod NVAF i VTE (TDV i PE)

Kratke smernice za doziranje		
Preporučena doza		60 mg edoksabana jednom dnevno
Preporučena doza za pacijente sa jednim ili više od sledećih kliničkih faktora:		
Oštećenje funkcije bubrega	umereno ili teško (CrCl 15 – 50 mL/min)	30 mg edoksabana jednom dnevno
Mala telesna masa	≤ 60 kg	
Inhibitori P-gp	ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol	

Propuštena doza

Ukoliko se propusti doza edoksabana, dozu je potrebno uzeti odmah i zatim nastaviti sledećeg dana sa uzimanjem jednom dnevno, kako je preporučeno. Pacijent ne sme uzeti duplo veću dozu od propisane istog dana da bi nadoknadio propuštenu dozu.

Zamena edoksabana drugim lekom i obrnuto

Kod pacijenata sa NVAF i VTE važno je nastaviti sa antikoagulacionom terapijom. Mogu postojati situacije koje zahtevaju promenu antikoagulacione terapije (tabela 2).

Tabela 2: Zamena antikoagulansa kod pacijenata sa NVAF i VTE (TDV i PE)

Zamena antikoagulansa edoksabanom		
zamena leka	lekom	Preporuka
Antagonist vitamina K (AVK)	Edoksaban	Prekinite primenu AVK i započnite s primenom edoksabana kada vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. <i>international normalised ratio</i> , INR) bude $\leq 2,5$.
Oralni antikoagulans koji nije AVK • dabigatran • rivaroksaban • apiksaban	Edoksaban	Prekinite primenu dabigatrana, rivaroksabana ili apiksabana i započnite s primenom edoksabana u vreme sledeće doze oralnog antikoagulansa (videti odeljak 5.1).
Parenteralni antikoagulansi	Edoksaban	Ovi lekovi se ne smeju primenjivati istovremeno. Supkutani antikoagulans (tj. niskomolekularni heparin (engl. <i>low molecular weight heparin</i> , LMWH), fondaparinuks): Prekinite primenu supkutanog antikoagulansa i započnite s primenom edoksabana kada bi prema rasporedu bilo vreme za sledeću dozu supkutanog antikoagulansa.
		Intravenski nefracionisani heparin (engl. <i>unfractionated heparin</i> , UFH): Prekinite infuziju i započnite sa primenom edoksabana nakon 4 sata.

Zamena edoksabana drugim antikoagulansom

zamena leka	lekom	Preporuka
Edoksaban	AVK	Postoji mogućnost neodgovarajuće antikoagulacije tokom prelaska sa edoksabana na AVK. Tokom svakog prelaska na neki drugi antikoagulans potrebno je osigurati neprekidnu odgovarajuću antikoagulaciju. <i>Mogućnost oralne primene:</i> Kod pacijenata koji trenutno uzimaju dozu od 60 mg potrebno je primeniti edoksaban u dozi od 30 mg jednom dnevno, zajedno sa odgovarajućom dozom AVK. Kod pacijenata koji trenutno uzimaju dozu od 30 mg (zbog jednog ili više sledećih kliničkih faktora: umereno do teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl 15 - 50 mL/min), mala telesna masa ili primena određenih inhibitora P-gp-a) potrebno je primeniti edoksaban u dozi od 15 mg jednom dnevno, zajedno sa odgovarajućom dozom AVK. Pacijenti ne smeju uzeti udarnu dozu AVK da bi brzo postigli stabilni INR između 2 i 3. Preporučuje se da se uzme u obzir doza održavanja AVK i da li je pacijent prethodno uzimao AVK ili da se primeni odgovarajući režim lečenja sa AVK zavisno od vrednosti INR, u skladu sa lokalnom praksom. Nakon što se postigne $INR \geq 2,0$, primenu edoksabana treba prekinuti. Kod većine pacijenata (85%) očekuje se postizanje vrednosti $INR \geq 2,0$ u roku od 14 dana od istovremene primene edoksabana i AVK. Nakon 14 dana, preporučuje se prekid primene edoksabana i nastavljjanje primene AVK, kako bi se postigao INR između 2,0 i 3,0. Tokom prvih 14 dana istovremene primene, preporučuje se kontrola vrednosti INR najmanje 3 puta neposredno pre uzimanja dnevne doze edoksabana, kako bi se minimizovao uticaj edoksabana na merenje INR. Istovremeno primenjeni edoksaban i AVK mogu povećati vrednost INR nakon primene doze edoksabana i do 46%. <i>Mogućnost parenteralne primene:</i> Potrebno je prekinuti primenu edoksabana i primeniti parenteralni antikoagulans i AVK kada bi prema rasporedu bilo vreme za sledeću dozu edoksabana. Jednom kad se postigne stabilan INR od $\geq 2,0$, primenu parenteralnog antikoagulansa treba prekinuti i nastaviti s primenom AVK-a.
Edoksaban	Oralni antikoagulans koji nije AVK	Prekinite primenu edoksabana i započnite sa primenom antikoagulansa koji nije AVK kada bi prema rasporedu bilo vreme za sledeću dozu edoksabana.

Zamena edoksabana drugim antikoagulansom		
zamena leka	lekom	Preporuka
Edoksaban	Parenteralni antikoagulansi	Ovi lekovi se ne smeju primenjivati istovremeno. Prekinite primenu edoksabana i započnite sa primenom parenteralnog antikoagulansa kada bi prema rasporedu bilo vreme za sledeću dozu edoksabana.

Posebne populacije

Starija populacija

Nije potrebno smanjenje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Funkciju bubrega treba proceniti kod svih pacijenata izračunavanjem klirensa kreatinina (CrCl) pre početka lečenja edoksabanom kako bi se isključili pacijenti u završnom stadijumu bubrežne bolesti (tj. CrCl < 15 mL/min) i primenila ispravna doza edoksabana kod pacijenata sa CrCl 15 – 50 mL/min (30 mg jednom dnevno), kod pacijenata sa CrCl > 50 mL/min (60 mg jednom dnevno), kao i pri donošenju odluke o primeni edoksabana kod pacijenata sa povećanim CrCl-om (videti odeljak 4.4).

Funkciju bubrega takođe treba proceniti kada se sumnja na promenu funkcije bubrega tokom lečenja (npr. hipovolemija, dehidracija i u slučaju istovremene primene određenih lekova).

Metoda koja se koristila za procenu funkcije bubrega (CrCl u mL/min) tokom kliničkog razvoja edoksabana bila je *Cockcroft-Gault*-ova metoda. Formula je bila sledeća:

- za koncentraciju kreatinina u mikromol/L:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{starost [godine]}) \times \text{telesna masa [kg]} (\times 0,85 \text{ kod žena})}{\text{koncentracija kreatinina u serumu [mikromol/L]}}$$

- za koncentraciju kreatinina u mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{starost [godine]}) \times \text{telesna masa [kg]} (\times 0,85 \text{ kod žena})}{72 \times \text{koncentracija kreatinina u serumu [mg/dL]}}$$

Ova metoda se preporučuje kada se procenjuje CrCl pacijenta pre i tokom lečenja edoksabanom.

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl > 50 – 80 mL/min), preporučena doza edoksabana je 60 mg jednom dnevno.

Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 15 – 50 mL/min), preporučena doza edoksabana je 30 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata u završnom stadijumu bubrežne bolesti (ESRD) (CrCl < 15 mL/min) ili na dijalizi, primena edoksabana se ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Edoksaban je kontraindikovao kod pacijenata sa bolešću jetre povezanom sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, edoksaban se ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, preporučena doza edoksabana je 60 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2). Edoksaban treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa povećanim vrednostima enzima jetre (alanin aminotransferaza (ALT) ili aspartat transaminaza (AST) > 2 x gornje granice normalnih vrednosti (GGN)) ili ukupnim bilirubinom $\geq 1,5$ x GGN bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Iz tog razloga se edoksaban mora primenjivati sa oprezom u ovoj populaciji (videti odeljke 4.4 i 5.2). Pre početka primene edoksabana, potrebno je sprovesti ispitivanje funkcije jetre.

Telesna masa

Za pacijente sa telesnom masom ≤ 60 kg, preporučena doza edoksabana je 30 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2).

Pol

Nije potrebno smanjenje doze (videti odeljak 5.2).

Istovremena primena leka Roteas sa inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)

Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lek Roteas i sledeće inhibitore P-gp: ciklosporin, dronedaron, eritromicin ili ketokonazol, preporučena doza leka Roteas je 30 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.5). Nije potrebno smanjenje doze kod istovremene primene amjodarona, hinidina ili verapamila (videti odeljak 4.5).

Primena leka Roteas sa drugim inhibitorima P-gp, uključujući inhibitore proteaze HIV-a, nije ispitana.

Pacijenti koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Sa primenom leka Roteas može se započeti ili nastaviti kod pacijenata kojima je potrebna kardioverzija. Kada je postupak kardioverzije vođen transezofagealnom ehokardiografijom (engl. *transoesophageal echocardiogram*, TEE) kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni antikoagulansima, lečenje lekom Roteas potrebno je započeti najmanje **2 sata** pre postupka kardioverzije, kako bi se osigurala odgovarajuća antikoagulacija (videti odeljke 5.1 i 5.2). Kardioverziju treba sprovesti unutar 12 sati nakon primenjene doze leka Roteas na dan postupka.

Za sve pacijente koji će biti podvrgnuti postupku kardioverzije: Pre postupka kardioverzije potrebno je potvrditi da je pacijent uzeo lek Roteas kako je propisano. Kod pacijenata koji će biti podvrgnuti postupku kardioverzije, pri odlučivanju o početku i trajanju lečenja treba se rukovoditi ustanovljenim smernicama za antikoagulaciono lečenje.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost edoksabana kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Oralna upotreba.

Edoksaban se može uzimati uz obrok ili nezavisno od njega (videti odeljak 5.2).

Ukoliko pacijenti ne mogu progutati celu tabletu, tablete se mogu usitniti i pomešati sa vodom ili kašom od jabuka, i odmah primeniti oralno (videti odeljak 5.2).

Kao druga mogućnost, Roteas tablete se mogu usitniti i pomešati sa malo vode, i odmah primeniti kroz gastričnu sondu, koju je nakon toga potrebno isprati vodom (videti odeljak 5.2). Usitnjene tablete leka Roteas stabilne su u vodi i kaši od jabuka do 4 sata.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Klinički značajno aktivno krvarenje.
- Bolest jetre povezana sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja.
- Lezija ili stanje, ukoliko se smatra da nosi značajan rizik od obilnog krvarenja. To može

uključivati postojeci ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisutnost malignih neoplazmi sa velikim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, nedavnu hiruršku intervenciju na mozgu, kičmenoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, potvrđeni varikoziteti jednjaka ili sumnja na njih, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veliki intraspinalni i intracerebralni vaskularni poremećaji.

- Nekontrolisana teška hipertenzija.
- Istovremeno lečenje bilo kojim drugim antikoagulansom, npr. nefrakcionisanim heparinom (engl. *unfractionated heparin*, UFH), niskomolekularnim heparinima (engl. *low molecular weight heparins*, LMWH) (enoksaparin, dalteparin i drugi), derivatima heparina (fondaparinuks i drugi), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatraneteksilat, rivaroksaban, apiksaban i drugi) osim u specifičnim situacijama kada se menja oralna antikoagulaciona terapija (videti odeljak 4.2) ili kada se nefrakcionisani heparin (UFH) daje u dozama potrebnim za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera (videti odeljak 4.5).
- Trudnoća i dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Edoksaban u dozi od 15 mg nije indikovano kao monoterapija, jer to može dovesti do smanjene efikasnosti. Ova jačina leka je indikovana samo tokom postupka prevođenja pacijenta sa edoksabana u dozi od 30 mg na AVK (pacijenti sa jednim ili više kliničkih činioca za povećanu izloženost, videti tabelu 1), zajedno sa odgovarajućom jačinom AVK (videti tabelu 2, odeljak 4.2).

Rizik od krvarenja

Edoksaban povećava rizik od krvarenja i može uzrokovati ozbiljna, krvarenja, moguće sa smrtnim ishodom. Primena edoksabana, kao i drugih antikoagulanasa, preporučuje se sa oprezom kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja. Primena edoksabana mora se prekinuti u slučaju teškog krvarenja (videti odeljke 4.8 i 4.9).

U kliničkim ispitivanjima krvarenja iz sluzokoža (npr. epistaksa, gastrointestinalno, genitourinarno krvarenje) i anemija zabeleženi su češće tokom dugotrajnog lečenja edoksabanom u poređenju sa lečenjem sa AVK. Iz tog razloga, osim adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti značajno za otkrivanje okultnog krvarenja, ukoliko se proceni da je to adekvatno.

U nekoliko grupa pacijenata, detaljnije opisanih u nastavku, postoji povećan rizik od krvarenja. Te pacijente nakon početka lečenja treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma komplikacija zbog krvarenja i anemije (videti odeljak 4.8). Kod svakog neobjašnjivog sniženja vrednosti hemoglobina ili krvnog pritiska potrebno je potražiti mesto krvarenja.

Antikoagulacioni efekat edoksabana ne može se pouzdano pratiti pomoću standardnih laboratorijskih analiza. Specifični antidot koji poništava antikoagulacioni efekat edoksabana nije dostupan (videti odeljak 4.9).

Hemodijaliza ne doprinosi značajno klirensu edoksabana (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Istovremena primena edoksabana i acetilsalicilne kiseline (ASK) kod starijih pacijenata mora se sprovoditi sa oprezom zbog potencijalno većeg rizika od krvarenja (videti odeljak 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Površina ispod krive (PIK) koncentracije u plazmi ispitanika s blagim ($\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ mL/min}$), umerenim ($\text{CrCl} 30 - 50 \text{ mL/min}$) i teškim ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$, ali ne na dijalizi) oštećenjem funkcije bubrega bio je povećan 32%, 74% odnosno 72% u odnosu na ispitanike sa očuvanom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2 za smanjenje doze).

Kod pacijenata u završnom stadijumu bolesti bubrega ili kod pacijenata na dijalizi, ne preporučuje primena leka Roteas se (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Funkcija bubrega kod NVAF

Primećen je trend smanjenja efikasnosti edoksabana sa povećanjem CrCl-a u poredjenju sa adekvatno doziranim varfarinom (videti u odeljku 5.1 o ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 i dodatne podatke iz ispitivanja E314 i ETNA-AF).

Kod pacijenata sa NVAF i velikom vrednošću CrCl edoksaban se sme primenjivati samo nakon pažljive procene rizika od tromboembolije i krvarenja kod svakog pojedinačnog pacijenata.

Procena funkcije bubrega: CrCl treba pratiti na početku lečenja kod svih pacijenata, kao i nakon toga kada postoji klinička indikacija (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Edoksaban se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2). Edoksaban treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa povećanim vrednostima enzima jetre (ALT/AST > 2 x GGN) ili ukupnim bilirubinom $\geq 1,5 \times$ GGN bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Iz tog razloga se edoksaban mora primenjivati sa oprezom kod ove populacije (videti odeljke 4.2 i 5.2). Pre početka primene edoksabana, potrebno je provesti ispitivanje funkcije jetre.

Povremeno praćenje jetrene funkcije preporučuje se kod pacijenata koji su na terapiji edoksabanom duže od 1 godine.

Prekid terapije zbog hirurške i drugih intervencija

Ukoliko se antikoagulacija mora prekinuti da bi se smanjio rizik od krvarenja kod hirurških ili drugih intervencija, potrebno je što pre prekinuti primenu edoksabana, po mogućnosti najmanje 24 sata pre intervencije.

Prilikom donošenja odluke o odlaganju intervencije u roku od 24 sata od poslednje doze edoksabana, potrebno je proceniti povećan rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije. Nakon hirurških ili drugih intervencija, primenu edoksabana treba ponovno započeti čim se uspostavi odgovarajuća hemostaza, uzimajući u obzir da antikoagulacioni terapijski efekat edoksabana nastupa nakon 1-2 sata. Ukoliko se tokom ili nakon hirurške intervencije ne mogu uzimati lekovi za oralnu primenu, potrebno je razmotriti parenteralnu primenu antikoagulansa, a zatim prevesti pacijenta na edoksaban primenjen jednom dnevno oralno (videti odeljak 4.2).

Interakcija sa drugim lekovima koji utiču na hemostazu

Istovremena primena lekova koji utiču na hemostazu može povećati rizik od krvarenja. Među njima su ASK, inhibitori trombocitnog receptora P2Y₁₂, drugi antitrombotički lekovi, fibrinolitička terapija, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i/ili inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) i hronična primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) (videti odeljak 4.5).

Prostetički srčani zalisci i umerena do teška mitralna stenoz

Edoksaban nije ispitan kod pacijenata sa mehaničkim srčanim zaliscima, kod pacijenata tokom prva 3 meseca nakon implantacije bioprostetičkog srčanog zaliska, sa atrijalnom fibrilacijom ili bez nje ili kod pacijenata sa umerenom do teškom mitralnom stenozom. Iz tog razloga ne preporučuje se primena edoksabana kod ovih pacijenata.

Hemodinamski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

Edoksaban se ne preporučuje kao zamena za UFH kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili kod kojih se može sprovesti tromboliza ili plućna embolektomija, jer bezbednost i efikasnost edoksabana nisu ustanovljene u tim kliničkim situacijama.

Pacijenti sa aktivnim kancerom

Efikasnost i bezbednost edoksabana u lečenju i/ili prevenciji VTE kod pacijenata sa aktivnim kancerom nisu ustanovljene.

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Direktno delujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući edoksaban, ne preporučuju se kod pacijenata koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnostifikovan im je antifosfolipidni sindrom. Naročito se ne preporučuju kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti-beta 2-glikoprotein-I antitela), kod kojih bi lečenje direktno delujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano sa povećanom stopom ponavljanjućih trombotskih događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

Laboratorijski parametri koagulacije

Iako lečenje edoksabanom ne zahteva rutinsko praćenje, uticaj na antikoagulaciju može se proceniti kalibriranim kvantitativnom anti-faktor Xa (anti-FXa) analizom, čiji rezultat može pomoći kao informacija u kliničkim odlukama u određenim situacijama, npr. kod predoziranja i hitne hirurške intervencije (videti takođe odeljak 5.2).

Edoksaban produžava standardne analize ispitivanja zgrušavanja krvi, kao što su protrombinsko vreme (engl. *prothrombin time*, PT), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (engl. *activated partial thromboplastin time*, aPTV), što je posledica inhibicije faktora Xa (FXa). Međutim, kod primene uobičajene terapijske doze, uočene promene u rezultatima navedenih ispitivanja zgrušavanja su male, u velikoj meri podložne varijabilnosti i nisu korisne u praćenju antikoagulacionog dejstva edoksabana.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Edoksaban se pretežno resorbuje u gornjem delu gastrointestinalnog (GI) trakta. Iz tog razloga lekovi ili bolesti koje pojačavaju pražnjenje želuca i motilitet creva mogu smanjiti rastvaranje i resorpciju edoksabana.

Inhibitori P-gp

Edoksaban je supstrat efluksnog transportera P-gp. U farmakokinetičkim (PK) ispitivanjima istovremena primena edoksabana sa inhibitorima P-gp ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom, ketokonazolom, hinidinom ili verapamilom imala je za posledicu povišenu koncentraciju edoksabana u plazmi. Kod istovremene primene edoksabana sa ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom ili ketokonazolom potrebno je smanjiti dozu na 30 mg jednom dnevno. Kod istovremene primene

edoksabana sa hinidinom, verapamilom ili amjodaronom, na osnovu kliničkih podataka, nije potrebno smanjivanje doze (videti odeljak 4.2).

Primena edoksabana sa drugim inhibitorima P-gp, uključujući inhibitore proteaze virusa humane imunodeficijencije (HIV), nije ispitivana.

Edoksaban se mora primeniti u dozi od 30 mg jednom dnevno tokom istovremene primene sa sledećim inhibitorima P-gp:

- *Ciklosporin*: Istovremena primena jedne doze ciklosporina od 500 mg sa jednom dozom edoksabana od 60 mg povećala je vrednost PIK edoksabana za 73%, a maksimalnu koncentraciju u serumu (C_{max}) za 74%.
- *Dronedaron*: Dronedaron u dozi od 400 mg dva puta dnevno tokom 7 dana sa jednom istovremeno primenjenom dozom edoksabana od 60 mg 5. dana, povećao je vrednost PIK edoksabana za 85%, a C_{max} za 46%.
- *Eritromicin*: Eritromicin u dozi od 500 mg četiri puta dnevno tokom 8 dana sa jednom istovremeno primenjenom dozom edoksabana od 60 mg 7. dana, povećao je vrednost PIK edoksabana za 85%, a C_{max} za 68%.
- *Ketokonazol*: Ketokonazol u dozi od 400 mg jednom dnevno tokom 7 dana sa jednom istovremeno primenjenom dozom edoksabana od 60 mg 4. dana, povećao je vrednost PIK edoksabana za 87%, a C_{max} za 89%.

Preporučuje se primena edoksabana u dozi od 60 mg jednom dnevno tokom istovremene primene sa sledećim inhibitorima P-gp:

- *Hinidin*: Hinidin u dozi od 300 mg jednom dnevno 1. i 4. dana, kao i tri puta na dan 2. i 3. dana sa jednom istovremeno primenjenom dozom edoksabana od 60 mg 3. dana, povećao je vrednost PIK edoksabana tokom 24 sata za 77%, a C_{max} za 85%.
- *Verapamil*: Verapamil u dozi od 240 mg jednom dnevno tokom 11 dana sa jednom istovremeno primenjenom dozom edoksabana od 60 mg 10. dana, povećao je vrednost PIK i C_{max} edoksabana za približno 53%.
- *Amjodaron*: Istovremena primena amjodarona u dozi od 400 mg jednom dnevno sa edoksabanom u dozi od 60 mg jednom dnevno povećala je vrednost PIK za 40% i C_{max} za 66%. To se nije smatralo klinički značajnim. U ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 kod pacijenata sa NVAf, rezultati za efikasnost i bezbednost bili su slični kod ispitanika koji su istovremeno primali amiodaron i onih koji ga nisu primali.

Induktori P-gp

Istovremena primena edoksabana sa induktorom P-gp rifampicinom dovela je do smanjenja srednje vrednosti PIK i skraćenog poluvremena eliminacije edoksabana, uz moguće slabljenje njegovih farmakodinamskih dejstava. Istovremena primena edoksabana sa drugim induktorima P-gp-a (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili kantarionom) može dovesti do smanjene koncentracije edoksabana u plazmi. Edoksaban se mora primenjivati sa oprezom kada se istovremeno primenjuju induktori P-gp.

Supstrati P-gp

Digoksin: Edoksaban u dozi od 60 mg jednom dnevno od 1. do 14. dana uz istovremenu primenu višestrukih dnevnih doza digoksina od 0,25 mg dva puta na dan (8. i 9. dana) i 0,25 mg jednom dnevno (od 10. do 14. dana) povećao je C_{max} edoksabana za 17%, bez značajnog uticaja na vrednost PIK ili bubrežni klirens u stanju dinamičke ravnoteže. Prilikom ispitivanja uticaja edoksabana na farmakokinetiku digoksina, C_{max} digoksina bio je povećan približno za 28%, a PIK za 7%. To se nije smatralo klinički značajnim. Nije potrebno prilagođavanje doze kada se edoksaban primenjuje sa digoksinom.

Antikoagulansi, antitrombotici, lekovi iz grupe NSAIL i SSRI/SNRI

Antikoagulansi: Istovremena primena edoksabana sa drugim antikoagulansima je kontraindikovana zbog povećanog rizika od krvarenja (videti odeljak 4.3).

ASK: Istovremena primena ASK-a (100 mg ili 325 mg) i edoksabana dovodi do produženja vremena krvarenja u odnosu na vreme kod odvojene primene ta dva leka. Istovremena primena velike doze ASK-a (325 mg) povećala je vrednost C_{max} i PIK edoksabana u stanju dinamičke ravnoteže za 35% odnosno 32%. Istovremena hronična primena velike doze ASK (325 mg) sa edoksabanom se ne preporučuje. Istovremena primena ASK u dozama većim od 100 mg sme se sprovesti samo pod nadzorom lekara.

Tokom kliničkih ispitivanja bila je dozvoljena istovremena primena ASK (u maloj dozi ≤ 100 mg/dan), drugih antitrombotika i tienopiridina, što je rezultiralo približno dvostrukim povećanjem velikih krvarenja u poredjenju sa neistovremenom primenom, iako u sličnoj meri u grupama koje su primale edoksaban i varfarin (videti odeljak 4.4). Istovremena primena male doze ASK (≤ 100 mg) nije uticala na maksimalnu ili ukupnu izloženost edoksabanu bilo nakon jedne doze, bilo u stanju dinamičke ravnoteže. Edoksaban se može primenjivati istovremeno sa malom dozom ASK (≤ 100 mg/dan).

Inhibitori agregacije trombocita: Tokom ispitivanja ENGAGE AF-TIMI 48 bila je dozvoljena istovremena primena monoterapije tienopiridinima (npr. klopidoogrelom), što je imalo za posledicu povećano klinički značajno krvarenje, iako je rizik od krvarenja bio manji kod primene edoksabana nego varfarina (videti odeljak 4.4).

Iskustvo sa primenom edoksabana sa dvojnog antitrombocitnom terapijom ili fibrinolitikima vrlo je ograničeno.

NSAIL : Istovremena primena naproksena i edoksabana produžila je vreme krvarenja u odnosu na ono kod odvojene primene ta dva leka. Naproksen nije uticao na C_{max} i PIK edoksabana. U kliničkim ispitivanjima istovremena primena NSAIL-ova rezultirala je povećanim klinički značajnim krvarenjem. Hronična primena NSAIL sa edoksabanom se ne preporučuje.

SSRI/SNRI: Kao i sa drugim antikoagulansima, može postojati mogućnost povećanog rizika od krvarenja kod pacijenata u slučaju istovremene primene sa lekovima iz grupe SSRI ili SNRI zbog njihovog zabeleženog uticaja na trombocite (videti odeljak 4.4).

Uticaj edoksabana na druge lekove

Edoksaban je povećao C_{max} istovremeno primenjenog digoksina za 28%; međutim, nije uticao na njegovu vrednost PIK. Edoksaban nije uticao na C_{max} i vrednost PIK hinidina.

Edoksaban je smanjio C_{max} i vrednost PIK istovremeno primenjenog verapamila za 14% odnosno 16%.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Potrebno je da žene u reproduktivnom dobu izbegavaju trudnoću tokom lečenja edoksabanom.

Trudnoća

Bezbednost i efikasnost edoksabana kod trudnica nisu ustanovljene. Ispitivanja sprovedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Zbog moguće reproduktivne toksičnosti, intrinzičkog rizika od krvarenja i dokaza da edoksaban prelazi placentu, lek Roteas je kontraindikovan tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Bezbednost i efikasnost edoksabana kod dojilja nisu ustanovljeni. Podaci iz ispitivanja sprovedenih na životinjama pokazuju da se edoksaban izlučuje u majčino mleko. Iz tog razloga primena leka Roteas kontraindikovana je tokom dojenja (videti odeljak 4.3). Potrebno je doneti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje/suzdržati se od lečenja.

Plodnost

Nisu sprovedena posebna ispitivanja kojima bi se procenili uticaji edoksabana na plodnost kod ljudi. U ispitivanju sprovedenom na pacovima nisu zapaženi nikakvi uticaji na plodnost mužaka i ženki (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Roteas nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil edoksabana temelji se na dva ispitivanja faze 3 (21105 pacijenta sa NVAF i 8292 pacijenta sa VTE (TDV i PE)), kao i na postmarketinškom praćenju leka. Najčešće zabeležena neželjena dejstva povezana sa primenom edoksabana bila su epistaksa (7,7%), hematurija (6,9%) i anemija (5,3%).

Krvarenje se može pojaviti na bilo kom mestu, može biti teško pa čak imati i smrtni ishod (videti odeljak 4.4).

Tabelarni spisak neželjenih dejstava

U tabeli 3 su prikazana neželjena dejstva iz dva pilot ispitivanja faze 3 kod pacijenata sa VTE i NVAF, kombinovano za obe indikacije i neželjena dejstva ustanovljena nakon stavljanja leka u promet. Neželjena dejstva su prikazana prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema i učestalosti prema sledećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo retko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 3: Spisak neželjenih dejstava za NVAF i VTE

Sistem organa	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Anemija	Često
Trombocitopenija	Povremeno
Poremećaji imunskog sistema	
Preosetljivost	Povremeno
Anafilaktička reakcija	Retko
Alergijski edem	Retko
Poremećaji nervnog sistema	
Vrtoglavica	Često
Glavobolja	Često
Intrakranijalno krvarenje	Povremeno
Subarahnoidalno krvarenje	Retko

Poremećaji oka	
Konjunktivalno/skleralno krvarenje	Povremeno
Intraokularno krvarenje	Povremeno
Kardiološki poremećaji	
Perikardijalno krvarenje	Retko
Vaskularni poremećaji	
Ostala krvarenja	Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Epistaksa	Često
Hemoptiza	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	
Bol u abdomenu	Često
Krvarenje iz donjeg dela gastrointestinalnog trakta	Često
Krvarenje iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta	Često
Oralno/faringealno krvarenje	Često
Mučnina	Često
Retroperitonealno krvarenje	Retko
Hepatobilijarni poremećaji	
Povećana vrednost bilirubina u krvi	Često
Povećana vrednost gamaglutamil transferaze	Često
Povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi	Povremeno
Povećane vrednosti transaminaza	Povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Krvarenje u meko tkivo kože	Često
Osip	Često
Svrab	Često
Urtikarija	Povremeno
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Intramuskularno krvarenje (bez sindroma odeljka (engl. <i>compartment syndrome</i>))	Retko
Intraartikularno krvarenje	Retko
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Makroskopska hematurija/uretralno krvarenje	Često
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Vaginalno krvarenje ¹	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Krvarenje na mestu uboda	Često
Ispitivanja	
Poremećeni nalazi ispitivanja funkcija jetre	Često
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Krvarenje na mestu hirurške intervencije	Povremeno
Subduralno krvarenje	Retko

Proceduralno krvarenje	Retko
------------------------	-------

¹ Učestalost prijave zasniva se na ženskoj populaciji u kliničkim ispitivanjima. Vaginalna krvarenja bila su često prijavljena kod žena mlađih od 50 godina, dok su bila povremena kod žena starijih od 50 godina.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Hemoragijska anemija

Zbog načina farmakološkog dejstva, primena edoksabana može biti povezana sa povećanim rizikom od prikrivenog (okultnog) ili vidljivog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa, što može dovesti do posthemoragijske anemije. Znaci, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) se razlikuju zavisno od mesta i stupena ili opsega krvarenja i/ili anemije (videti odeljak 4.9). U kliničkim ispitivanjima krvarenje iz sluzokoža (npr. epistaksa, krvarenje u gastrointestinalnom traktu, genitourinarno krvarenje) i anemija zabeleženi su češće tokom dugotrajnog lečenja edoksabanom u poredjenju sa lečenjem antagonistima vitamina K. Iz tog razloga, pored odgovarajućeg kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može doprineti otkrivanju okultnog krvarenja, ukoliko se proceni da je prikladno. Rizik od krvarenja može kod određenih grupa pacijenata biti povećan, npr. kod pacijenata sa ozbiljnom nekontrolisanom arterijskom hipertenzijom i/ili kod pacijenata koji istovremeno primaju druge lekove koji utiču na hemostazu (videti odeljak 4.4). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produženo. Komplikacije zbog krvarenja mogu se ispoljiti kao slabost, bledilo, vrtoglavica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje, dispneja i neobjašnjivi šok. Kod primene edoksabana prijavljene su poznate komplikacije kao sekundarna posledica teškog krvarenja, kao što su sindrom odeljka (engl. *compartment syndrome*) i insuficijencija bubrega zbog hipoperfuzije. Iz tog razloga je pri proceni stanja svakog pacijenta koji uzima antikoagulans potrebno razmotriti mogućnost krvarenja.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

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

Specifični antidot za poništavanje farmakodinamskih dejstava edoksabana nije dostupan.

U slučaju predoziranja edoksabanom može se razmotriti rana primena aktivnog uglja, kako bi se smanjila resorpcija. Ova preporuka se bazira na standardnom lečenju predoziranja lekom i podacima koji su dostupni za slična jedinjenja, jer primena aktivnog uglja u cilju smanjenja resorpcije edoksabana nije posebno ispitivana u programu kliničkog ispitivanja edoksabana.

Lečenje krvarenja

Ukoliko kod pacijenta nastupi krvarenje kao komplikacija upotrebe edoksabana, potrebno je odložiti

primenu sledeće doze edoksabana ili po potrebi prekinuti lečenje. Edoksaban ima poluvreme eliminacije od približno 10 do 14 sati (videti odeljak 5.2). Lečenje treba prilagoditi svakom pacijentu u skladu sa težinom i mestom krvarenja. Po potrebi se može primeniti odgovarajuće simptomatsko lečenje, kao što su mehanička kompresija (npr. kod teške epistakse), hirurška hemostaza uz postupke kontrole krvarenja, nadoknada tečnosti i hemodinamska podrška, preparati dobijeni iz krvi (koncentrat eritrocita ili sveže zamrznuta plazma, u zavisnosti od popratne anemije ili koagulopatije) ili trombociti.

Kod životno ugrožavajućeg krvarenja koje se ne može držati pod kontrolom pomoću mera kao što su transfuzija ili hemostaza, pokazalo se da primena koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC) sa 4 faktora u dozi od 50 i.j./kg poništava efekte edoksabana 30 minuta nakon završetka infuzije.

Može se razmotriti i primena rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, kliničko iskustvo je ograničeno u pogledu primene ovog preparata kod osoba koje primaju edoksaban.

U slučaju velikih krvarenja, potrebno je razmotriti savetovanje sa stručnjakom za koagulaciju, zavisno od lokalne dostupnosti.

Ne očekuje se da protamin sulfat i vitamin K mogu uticati na antikoagulaciono dejstvo edoksabana.

Nema iskustva sa primenom antifibrinolitika (traneksamatne kiseline, aminokaproične kiseline) kod osoba koje primaju edoksaban. Korist od primene sistemskih hemostatika (dezmopresina, aprotinina) nema naučnu podlogu, a ne postoje ni iskustva sa njihovom primenom kod osoba koje primaju edoksaban. Budući da se edoksaban u velikom procentu veže za proteine plazme, ne očekuje se da bi se mogao ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva (antikoagulansi); direktni inhibitori faktora Xa

ATC šifra: B01AF03

Mehanizam dejstva

Edoksaban je izrazito selektivan, direktan i reverzibilan inhibitor faktora Xa, serinske proteaze smeštene u finalnom zajedničkom putu koagulacione kaskade. Edoksaban inhibira slobodni FXa i delovanje protrombinaze. Inhibicijom FXa u koagulacionoj kaskadi smanjuje se stvaranje trombina, produžava vreme zgrušavanja i smanjuje rizik od stvaranja tromba.

Farmakodinamski efekti

Farmakodinamski efekti edoksabana nastupaju brzo u roku od 1 do 2 sata, što odgovara maksimalnoj izloženosti edoksabanu (C_{max}). Farmakodinamski efekti mereni anti-FXa metodom su predvidljivi i koreliraju sa dozom i koncentracijom edoksabana. Kao rezultat inhibicije FXa, edoksaban takođe produžava vreme zgrušavanja kod ispitivanja kao što su PV i aPTV. Promene zapažene u ovim ispitivanjima zgrušavanja očekivane su pri terapijskoj dozi; međutim, ove promene su male, podložne velikom stepenu varijabilnosti i nisu korisne u praćenju antikoagulacijskog efekta edoksabana.

Efekti markera koagulacije kod prevođenja sa rivaroksabana, dabigatranom ili apiksabana na edoksaban
U kliničkim farmakološkim ispitivanjima, zdravi ispitanici primali su rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno, dabigatran u dozi od 150 mg dva puta dnevno ili apiksaban u dozi od 5 mg dva puta dnevno, nakon čega je sledila jedna doza edoksabana od 60 mg 4. dana. Određivan je efekat na PV i druge biološke markere koagulacije (npr. anti-FXa, aPTV). Nakon prevođenja na edoksaban 4. dana, protrombinsko vreme bilo je jednako onome 3. dana kod rivaroksabana i apiksabana. Za dabigatran je bila uočena veća aktivnost aPTV nakon primene edoksabana sa prethodnim lečenjem dabigatranom u poređenju sa onim nakon lečenja samo edoksabanom. To se smatra posledicom prenesenog efekta (engl.

carry-over effect) lečenja dabigatranom, međutim, to nije dovelo do produženja vremena krvarenja. Na bazi ovih podataka, kod prebacivanja sa tih antikoagulansa na edoksaban, sa prvom dozom edoksabana može se započeti u vreme kada bi se prema rasporedu primenjivala sledeća doza prethodnog antikoagulansa (videti odeljak 4.2).

Klinička efikasnost i bezbednost

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije

Klinički program ispitivanja edoksabana kod atrijalne fibrilacije osmišljen je tako da pokaže efikasnost i bezbednost dve grupe doza edoksabana u poređenju sa varfarinom u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod ispitanika sa NVAfm i umerenim do visokim rizikom od moždanog udara i sistemskih embolijskih događaja (SED).

U pivotalnom ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 (multicentrično, randomizovano, dvostruko slepo ispitivanje faze 3 vođeno događajima, s dvostrukim placebo, na uporednim grupama), 21105 ispitanika sa srednjom vrednošću rezultata od 2,8 (skala CHADS₂) za kongestivnu srčanu insuficijenciju, hipertenziju, starost ≥ 75 godina, šećernu bolest, moždani udar, randomizovano je u grupu lečenu edoksabanom u dozi od 30 mg jednom dnevno ili grupu lečenu edoksabanom u dozi od 60 mg jednom dnevno ili varfarinom. Ispitanicima u obe terapijske grupe doza edoksabana bila je prepolovljena ukoliko je bio prisutan jedan ili više od sledećih kliničkih faktora: umereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30–50 mL/min), mala telesna masa (≤ 60 kg) ili istovremena primena određenih inhibitora P-gp (verapamil, kinidin, dronedaron).

Primarni parametar praćenja efikasnosti bila je kombinacija sastavljena od moždanog udara i SED-a. Sekundarni parametri praćenja efikasnosti uključivali su: kombinaciju sastavljenu od moždanog udara, SED i kardiovaskularnog (KV) mortaliteta; veliki neželjeni kardiovaskularni događaj (engl. *major adverse cardiovascular event*, MACE), koji je kombinacija sastavljena od infarkta miokarda (MI) bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda, SED bez smrtnog ishoda i smrti zbog KV uzroka ili krvarenja; kombinaciju sastavljenu od moždanog udara, SED i mortaliteta bilo kojeg uzroka.

Medijana izloženosti ispitivanom leku u terapijskoj grupi lečenoj edoksabanom u dozi od 60 mg i grupi lečenoj dozom od 30 mg iznosio je 2,5 godine. Medijana perioda praćenja u ispitivanju obe terapijske grupe koje su primale edoksaban, u doz od 60 mg i u dozi od 30 mg, iznosio je 2,8 godina. Medijana izloženosti izražena kao ispitanik-godina iznosila je 15471 za grupu lečenu dozom od 60 mg i 15840 za grupu lečenu dozom od 30 mg; medijana praćenja izražena kao ispitanik-godina iznosila je 19191 u grupi lečenoj dozom od 60 mg i 19216 u grupi lečenoj dozom od 30 mg.

U grupi lečenoj varfarinom, medijana vremena u terapijskom rasponu (engl. *time in therapeutic range*, TTR) (INR 2,0 do 3,0) iznosila je 68,4%.

Cilj glavne analize efikasnosti bio je da se pokaže neinferiornost edoksabana u odnosu na varfarin kod prvog moždanog udara ili SED koji je nastao tokom lečenja ili unutar 3 dana od poslednje primljene doze u izmenjenoj populaciji predviđenoj za lečenje (engl. *modified intention-to-treat*, mITT).

Edoksaban u dozi od 60 mg bio je neinferioran u odnosu na varfarin prema primarnom parametru praćenja efikasnosti, što je bio moždani udar ili SED (gornja granica 97,5% CI gornje granice *hazard ratio* (HR) bila je ispod unapred određene margine neinferiornosti od 1,38) (tabela 4).

Tabela 4: Moždani udari i SED u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, tokom lečenja)

Primarni parametar praćenja	Edoksaban 60 mg (doza smanjena na 30 mg) (N = 7012)	Varfarin (N = 7012)
Prvi moždani udar/SED ^a		
n	182	232
Stopa događaja (%/god) ^b	1,18	1,50

HR (97,5% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-vrednost za neinferiornost ^c	< 0,0001	
Prvi ishemijski moždani udar		
n	135	144
Stopa događaja (%/god) ^b	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Prvi hemoragijski moždani udar		
n	40	76
Stopa događaja (%/god) ^b	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Prvi SED		
n (%/god) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Skraćenice: HR = *hazard ratio* prema varfarinu, CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*), n = broj događaja, mITT = izmenjena populacija predviđena za lečenje, N = broj ispitanika u mITT populaciji, SED = sistemski embolijski događaj, god = godina

^a Jedan ispitanik može biti prikazan u većem broju redova.

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

^c Dvostrana p-vrednost zasniva se na margini neinferiornosti od 1,38.

Tokom celokupnog trajanja ispitivanja u ITT populaciji (analiza uključenih pacijenata kojom bi se pokazala superiornost), moždani udar ili SED su, prema proceni, nastali u 296 ispitanika u grupi lečenoj edoksabanom u dozi od 60 mg (1,57% godišnje) i 337 ispitanika u grupi lečenoj varfarinom (1,80% godišnje). U poređenju sa ispitanicima lečenima varfarinom, HR u grupi lečenoj edoksabanom od 60 mg iznosio je 0,87 (99% CI: 0,71, 1,07; p = 0,08 za superiornost).

U analizi podgrupa, kod ispitanika u grupi lečenoj dozom od 60 mg kojima je doza smanjena na 30 mg u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 (zbog telesne mase ≤ 60 kg, umerenog oštećenja funkcije bubrega ili istovremene primene inhibitora P-gp), stopa događaja bila je 2,29% godišnje za primarni parametar praćenja, u poređenju sa stopom događaja od 2,66% godišnje za slične ispitanike u grupi lečenoj varfarinom [HR (95% CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Rezultati efikasnosti za unapred određene glavne podgrupe (uz smanjenje doze prema potrebi), uključujući starost, telesnu masu, pol, stanje funkcije bubrega, prethodni moždani udar ili TIA, šećernu bolest i primenu inhibitora P-gp bili su u načelu dosledni rezultatima za primarnu efikasnost u celokupnoj populaciji uključenoj u ovom ispitivanju.

Hazard ratio (edoksaban u dozi od 60 mg u odnosu na varfarin) za primarni parametar praćenja u centrima sa manjim prosečnim vremenom INR u terapijskom rasponu (INR TTR) za varfarin, iznosio je 0,73 - 0,80 za najniža 3 kvartila (INR TTR ≤ 57,7% do ≤ 73,9%). U centrima sa najboljom kontrolom terapije varfarinom iznosio je 1,07 (4. kvartil s > 73,9% vrednosti INR-a unutar terapijskog raspona).

Postojala je statistički značajna interakcija dejstva edoksabana u poređenju sa varfarinom na glavni ishod ispitivanja (moždani udar/SED) i funkciju bubrega (p-vrednost 0,0042; mITT, celokupno trajanje ispitivanja).

Tabela 5 pokazuje ishemijske moždane udare/SED prema kategoriji CrCl-a kod pacijenata sa NVAF-om u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48. Stopa događaja smanjuje se sa povećanjem CrCl-a u obe terapijske grupe.

Tabela 5: Broj ishemijskih moždanih udara/SED prema kategoriji CrCl-a u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, analiziran u mITT populaciji uključenoj u celokupno ispitivanje

Podgrupa prema CrCl (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7012)			Varfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/godina)	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/godina)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 do ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 do ≤ 90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 do ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 do ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	-- *

Skraćenice: CrCl = klirens kreatinina; N = broj ispitanika u mITT populaciji tokom celokupnog trajanja ispitivanja; mITT = izmenjena populacija predviđena za lečenje; n = broj pacijenata po podgrupi; HR = hazard ratio u poređenju sa varfarinom; CI = interval pouzdanosti

*HR nije izračunat ukoliko je broj događaja < 5 u jednoj terapijskoj grupi.

Unutar podgrupa prema funkciji bubrega, rezultati za sekundarne parametre praćenja efikasnosti bili su u skladu sa onima za primarni parametar praćenja.

Provera superiornosti sprovedena je za celokupni ITT period ispitivanja.

Moždani udar i SED nastali su kod manjeg broja ispitanika u grupi lečenoj edoksabanom u dozi od 60 mg nego u grupi lečenoj varfarinom (1,57% odnosno 1,80% godišnje), uz HR od 0,87 (99% CI: 0,71, 1,07, p = 0,0807 za superiornost).

Što se tiče unapred određenih kombinacija ishoda za poređenje terapijske grupe lečene edoksabanom u dozi od 60 mg s varfarinom, HR (99% CI) za moždani udar, SED i KV mortalitet je bio 0,87 (0,76; 0,99), za MACE je bio 0,89 (0,78; 1,00), a za moždani udar, SED i mortalitet bilo kog uzroka 0,90 (0,80; 1,01).

Mortalitet bilo kog uzroka (pripisane smrti) u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 iznosio je 769 (3,99% na godinu) kod ispitanika koji su uzimali edoksaban u dozi od 60 mg (smanjenoj dozi od 30 mg) za razliku od 836 (4,35% na godinu) za varfarin [HR (95% CI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Mortalitet bilo kog uzroka (pripisane smrti) u podgrupama prema bubrežnoj funkciji (edoksaban naspram varfarin): CrCl od 30 do ≤ 50 mL/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl od > 50 do < 80 mL/min [HR (95% CI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCl ≥ 80 mL/min [HR (95% CI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Edoksaban u dozi od 60 mg (smanjenoj dozi od 30 mg) smanjio je stopu kardiovaskularnog mortaliteta u poređenju sa varfarinom [HR (95% CI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Podaci pripisane efikasnosti za kardiovaskularni mortalitet u podgrupama prema bubrežnoj funkciji (edoksaban naspram varfarin): CrCl od 30 do ≤ 50 mL/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl od > 50 do < 80 mL/min [HR (95% CI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCl ≥ 80 mL/min [HR (95% CI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je veliko krvarenje.

U grupi lečenoj edoksabanom u dozi od 60 mg u poređenju sa grupom lečenom varfarinom opaženo je značajno smanjenje rizika od obilnog krvarenja (2,75% odnosno 3,43% godišnje) [HR (95% CI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], intrakranijalno krvarenje (0,39% odnosno 0,85% godišnje) [HR (95% CI): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] i drugih vrsta krvarenja (tabela 6).

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

Tabela 6: Događaji krvarenja u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 – analiza bezbednosti tokom lečenja

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

Skraćenice: ICH = intrakranijalno krvarenje (engl. *intracranial haemorrhage*) HR = odnos *hazard ratio* u odnosu na varfarin, CI = interval pouzdanosti, CRNM (engl. *clinically relevant non-major*) = klinički značajno, ali ne veliko, n = broj ispitanika sa događajima, N = broj ispitanika u populaciji za procenu bezbednosti primene, god = godina.

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

^b ICH uključuje primarni hemoragijski moždani udar, subarahnoidalno krvarenje, epiduralno ili subduralno krvarenje i ishemijski moždani udar sa konverzijom u veliko krvarenje. U broj ICH uključena su sva intrakranijalna krvarenja prijavljena putem elektronskih test lista za procenu (engl. *electronic case report forms, eCRF*) cerebrovaskularnih i ne-intrakranijalnih krvarenja koje su potvrdili procenitelji.

^c Bilo koje potvrđeno krvarenje^c uključuje krvarenja koja je procenitelj definisao kao klinički vidljiva.

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

Tabele 7, 8 i 9 pokazuju velika krvarenja, krvarenja sa smrtnim ishodom odnosno intrakranijalna krvarenja prema kategoriji CrCl-a kod pacijenata sa NVAF u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48. Stopa događaja smanjuje se sa povećanjem CrCl-a u obe terapijske grupe.

Tabela 7: Broj obilnih krvarenja prema kategoriji CrCl u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezbednosti tokom lečenja^a

Podgrupa prema CrCl (mL/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7012)			Varfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/godina)	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/godina)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 do ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 do ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 do ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 do ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44; 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29; 1,15)

Tabela 8: Broj krvarenja sa smrtnim ishodom prema kategoriji CrCl-a u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezbednosti tokom lečenja^a

Podgrupa prema CrCl (mL/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7012)			Varfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/godina)	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/godina)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 do ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 do ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 do ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 do ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabela 9: Broj intrakranijalnih krvarenja prema kategoriji CrCl u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezbednosti tokom lečenja^a

Podgrupa prema CrCl (mL/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7012)			Varfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/godina)	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/godina)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 do ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 do ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 do ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 do ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Skraćenice: N = broj ispitanika u mITT populaciji tokom celokupnog trajanja ispitivanja;

mITT = izmenjena populacija predviđena za lečenje; n = broj pacijenata po podgrupi;

HR = hazard ratio u odnosu na varfarin, CI = interval pouzdanosti

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

^a Tokom lečenja: vreme od prve doze ispitivanog leka do poslednje doze plus 3 dana.

U analizi podgrupa, od ispitanika u terapijskoj grupi lečenoj dozom od 60 mg kojima je doza smanjena na 30 mg u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 zbog telesne mase ≤ 60 kg, umerenog oštećenja funkcije bubrega ili istovremene primene inhibitora P-gp, njih 104 (3,05% godišnje) kojima je doza edoksabana smanjena na 30 mg i njih 166 (4,85% godišnje) kojima je snižena doza varfarina imalo je događaj obilnog krvarenja [HR (95% CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

U ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 postojalo je značajno poboljšanje u neto kliničkom ishodu (prvi moždani udar, SED, obilno krvarenje ili mortalitet bilo kog uzroka, izmenjena populacija predviđena za lečenje [mITT], celokupno razdoblje ispitivanja) u korist edoksabana, HR (95% CI): 0,89 (0,83; 0,96) $p = 0,0024$, kada se terapijska grupa lečena edoksabanom u dozi od 60 mg upoređivala sa grupom lečenom varfarinom.

Lečenje TDV, lečenje PE i prevencija ponavljajućih TDV i PE (VTE)

Klinički program ispitivanja edoksabana u lečenju venske tromboembolije (VTE) bio je osmišljen tako da se pokaže efikasnost i bezbednost edoksabana u lečenju TDV i PE, kao i u prevenciji ponavljajućih TDV i PE.

U pivotalnom ispitivanju *Hokusai-VTE*, 8292 ispitanika bilo je randomizirano u grupu koja je primala početnu terapiju heparinom (enoksaparin ili nefrakcionisani heparin (UFH)) a zatim edoksaban u dozi od 60 mg jednom dnevno ili komparator. U grupi koja je primala komparator, ispitanici su primali početnu terapiju heparinom istovremeno sa varfarinom, titriranim do ciljnog INR od 2,0 do 3,0, a nakon toga samo varfarin. Lečenje je trajalo od 3 meseca do najviše 12 meseci, što je određivao ispitivač na osnovu kliničke slike pacijenta.

Pacijenti lečeni edoksabanom većinom su bili pripadnici bele rase (69,6%) i azijati (21,0%), 3,8% bili su pripadnici crne rase, dok je njih 5,3% bilo kategorizirano kao „druge rase“.

Terapija je trajala najmanje 3 meseca u 3718 (91,6%) ispitanika koji su primali edoksaban naspram 3727 (91,4%) ispitanika koji su primali varfarin; najmanje 6 meseci u 3495 (86,1%) ispitanika koji su primali edoksaban u odnosu na 3491 (85,6%) ispitanika koji su primali varfarin; kao i 12 meseci u 1643 (40,5%) ispitanika koji su primali edoksaban u odnosu na 1659 (40,4%) ispitanika koji su primali varfarin.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je recidiv simptomatskog VTE-a, definisan kao kombinacija sastavljena od recidivirajućeg simptomatskog TDV, simptomatskog PE bez smrtnog ishoda i PE sa smrtnim ishodom u ispitanika tokom 12-mesečnog perioda ispitivanja. Sekundarne mere ishoda efikasnosti uključile su kombinaciju kliničkog ishoda sastavljenog od recidivirajućeg VTE i mortaliteta bilo kog uzroka.

Edoksaban u dozi od 30 mg jednom dnevno primenjivan je kod ispitanika sa jednim ili više sledećih kliničkih činioca: umereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30 - 50 ml/min); telesna masa ≤ 60 kg; istovremena primena inhibitora P-gp.

U ispitivanju *Hokusai-VTE* (tabela 10), edoksaban se pokazao neinferiornim u odnosu na varfarin za primarnu meru ishoda efikasnosti, recidivirajući VTE, koji je nastao u 130 od 4118 ispitanika (3,2%) u grupi lečenoj edoksabanom u odnosu na 146 od 4122 ispitanika (3,5%) u grupi lečenoj varfarinom [HR (95% CI): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ za neinferiornost]. U grupi koja je primala varfarin, medijana TTR (INR od 2,0 do 3,0) iznosila je 65,6%. Kod ispitanika sa slikom PE (sa ili bez TDV), 47 (2,8%) ispitanika koji su primali edoksaban i 65 (3,9%) ispitanika koji su primali varfarin imalo je recidivirajući VTE [HR (95% CI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tabla 10: Rezultati efikasnosti u ispitivanju Hokusai-VTE – mITT populacija, celokupno trajanje ispitivanja

Primarni parametar praćenja ^a	Edoksaban 60 mg (doza smanjena na 30 mg) (N = 4118)	Varfarin (N = 4122)	Edoksaban u odnosu na varfarin HR (95% CI) ^b p-vrednost ^c
Svi ispitanici sa simptomatskim recidivirajućim VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-vrednost < 0,0001 (neinferiornost)
PE sa ili bez TDV	73 (1,8)	83 (2,0)	
PE sa smrtnim ishodom/smrtno gde se PE nije mogla isključiti	24 (0,6)	24 (0,6)	
PE bez smrtnog ishoda	49 (1,2)	59 (1,4)	
Samo DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Skraćenice: CI = interval pouzdanosti; TDV = tromboza dubokih vena; mITT = izmenjena populacija predviđena za lečenje; HR = *hazard ratio* u odnosu na varfarin; n = broj ispitanika sa događajima; N = broj ispitanika u mITT populaciji; PE = plućna embolija; VTE = venski tromboembolijski događaji.

- ^a Primarni parametar praćenja efikasnosti je simptomatski recidivirajući VTE prema proceni (tj. kombinacija ishoda koja uključuje TDV, PE bez smrtnog ishoda i PE sa smrtnim ishodom).
- ^b HR, dvostrani CI temelje se na Cox-ovom regresijskom modelu proporcionalnih rizika uključujući lečenje i sledeće faktore randomizovane stratifikacije kao kovarijanse: početna dijagnoza (PE s TDV ili bez njega; samo TDV), početni faktori rizika (privremeni činioci, svi ostali) i potreba za dozom od 30 mg edoksabana/placeba za edoksaban pri randomizaciji (da/ne).
- ^c P-vrednost odnosi se na unapred definisanu marginu neinferiornosti od 1,5.

Od ispitanika kojima je doza smanjena na 30 mg (pretežno zbog male telesne mase ili bubrežne funkcije) 15 (2,1%) ispitanika lečenih edoksabanom i 22 (3,1%) ispitanika lečenih varfarinom imalo je recidivirajući VTE [HR (95% CI): 0,69 (0,36, 1,34)].

Sekundarni parametar praćenja kombinacije recidivirajućeg VTE-a i mortaliteta bilo kog uzroka nastala je kod 138 ispitanika (3,4%) u grupi lečenoj edoksabanom i 158 ispitanika (3,9%) u grupi lečenoj varfarinom [HR (95% CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

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

U unapred određenoj analizi podgrupe ispitanika sa PE, za 447 (30,6%) ispitanika lečenih edoksabanom i 483 (32,2%) ispitanika lečenih varfarinom ustanovljeno je da imaju PE i N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) ≥ 500 pikogram/mL. Primarna mera ishoda efikasnosti pojavila se kod 14 (3,1%) ispitanika lečenih edoksabanom i 30 (6,2%) ispitanika lečenih varfarinom [HR (95% CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Rezultati efikasnosti u unapred određenim glavnim podgrupama (sa dozom smanjenom po potrebi), uključujući životnu dob, telesnu masu, pol i stanje funkcije bubrega, bili su u skladu sa primarnim rezultatima efikasnosti u ukupnoj populaciji u ovom ispitivanju.

Primarni parametar praćenja bezbednosti bilo je klinički značajno krvarenje (obilno krvarenje ili klinički značajno, ali ne obilno).

Tabela 11 sažeto prikazuje događaje krvarenja prema stručnoj proceni kod svih ispitanika kod kojih se analizirala bezbednost primene u periodu lečenja.

Postojalo je značajno smanjenje rizika u grupi koja je primala edoksaban u poređenju sa varfarinom u primarnom parametru praćenja, klinički značajnom krvarenju, koje je kombinacija obilnog krvarenja ili klinički značajnog, ali ne obilnog (engl. *clinically relevant non-major*, CRNM) krvarenja, a koje se pojavilo kod 349 od 4118 ispitanika (8,5%) u grupi lečenoj edoksabanom i kod 423 od 4122 ispitanika (10,3%) u grupi lečenoj varfarinom [HR (95% CI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 za superiornost].

Tabela 11: Događaji krvarenja u ispitivanju Hokusai-VTE – analiza bezbednosti primene u periodu lečenja^a

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

Skraćenice: ICH = intrakranijalno krvarenje, HR = *hazard ratio* u odnosu na varfarin; CI = interval pouzdanosti; N = broj ispitanika u populaciji za analizu bezbednosti primene; n = broj događaja; CRNM = klinički značajno, ali ne veliko

^a Period lečenja: vreme od primene prve doze ispitivanog leka do poslednje doze plus 3 dana.

^b Primarni parametar praćenja bezbednosti: klinički značajno krvarenje (kombinacija obilnog i klinički značajnog, ali ne obilnog krvarenja).

U analizi podgrupa, od ispitanika u ispitivanju Hokusai-VTE kojima je doza smanjena na 30 mg zbog telesne mase ≤ 60 kg, umerenog oštećenja funkcije bubrega ili istovremene primene inhibitora P-gp, 58 (7,9%) ispitanika lečenih dozom edoksabana smanjenom na 30 mg i 92 (12,8%) ispitanika lečenih varfarinom imalo je događaj obilnog krvarenja ili CRNM krvarenja [HR (95%): 0,62 (0,44; 0,86)].

U ispitivanju Hokusai-VTE, za neto klinički ishod (recidivirajući VTE, obilno krvarenje ili mortalitet bilo kog uzroka; izmenjena populacija predviđena za lečenje [mITT], celokupni period ispitivanja) HR (95% CI) bio je 1,00 (0,85; 1,18) kada se edoksaban poredio sa varfarinom.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF i velikim CrCl (CrCl > 100 mL/min)

Dvostruko slepo randomizovano ispitivanje sa posebnom svrhom (E314) sprovedeno je kod 607 pacijenata sa NVAF i velikim CrCl (CrCl > 100 mL/min merenim prema *Cockcroft-Gault*-ovoj formuli), a primarni cilj bio je procena farmakokinetike/farmakodinamike edoksabana kada se primjenjuje u dozi od 60 mg jednom dnevno u odnosu na primenu od 75 mg jednom dnevno. Pored

farmakokinetike/farmakodinamike kao primarnog parametra praćenja, ispitivanje je obuhvatalo procenu moždanog udara i krvarenja tokom perioda lečenja od 12 meseci kao kliničkih parametara praćenja.

Primenom doze edoksabana od 75 mg jednom dnevno u podgrupi ispitanika sa velikim CrCl-om ($> 100 \text{ mL/min}$) postignuto je povećanje izloženosti od $\sim 25\%$ u poređenju sa izloženošću pri dozi edoksabana od 60 mg jednom dnevno, kako se očekuje.

Broj ispitanika kod kojih su, prema stručnoj proceni, kao kombinacija parametara praćenja efikasnosti zabeleženi moždani udar/tranzitorni ishemijski atak (TIA)/sistemijski embolijski događaj (SED) bio je ograničen i uključivao je 2 događaja moždanog udara u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 60 mg ($0,7\%$; $95\% \text{ CI: } 0,1\% \text{ do } 2,4\%$) i 3 događaja moždanog udara u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 75 mg (1% ; $95\% \text{ CI: } 0,2\% \text{ do } 2,9\%$).

Događaji velikog krvarenja prema stručnoj proceni pojavili su se kod 2 ($0,7\%$; $95\% \text{ CI: } 0,1\% \text{ do } 2,4\%$) ispitanika u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 60 mg u poređenju sa 3 ($1,0\%$; $95\% \text{ CI: } 0,2\% \text{ do } 2,9\%$) ispitanika u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 75 mg. Od 2 velika krvarenja u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 60 mg, jedno krvarenje bilo je u važnom području/organu (intraokularno), dok je drugo krvarenje bilo intramuskularno. Od 3 velika krvarenja u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 75 mg, 2 krvarenja su bila u važnom području/organu (intracerebralno / 1 smrtni ishod), a 1 krvarenje bilo je u gornjem delu digestivnog sistema (životno ugrožavajuće). U grupi koja je primala edoksaban u dozi od 60 mg bilo je takođe 9 (3%) klinički značajnih krvarenja koja nisu obilna (CRNM) i 7 ($2,3\%$) CRNM krvarenja u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 75 mg.

Pored kliničkog ispitivanja E314, prospektivno, multinacionalno, multicentrično opservacijsko ispitivanje nakon dobijanja dozvole (ETNA-AF) sprovedeno je u 10 evropskih zemalja i uključilo je 13980 ispitanika. U toj populaciji 1826 ispitanika imalo je $\text{CrCl} > 100 \text{ mL/min}$ i primalo je edoksaban 60 mg u skladu sa kriterijumima doziranja navedenim u Sažetku karakteristika leka. Godišnje stope pojavljivanja kombinacije ishemijskog moždanog udara ili sistemske embolije iznosile su $0,39\%$ godišnje, a događaji velikog krvarenja javljali su se sa udelom $0,73\%$ godišnje.

Na osnovu kompletnih podataka iz ispitivanja ENGAGE AF, E314 i ETNA-AF, očekuje se da će kod pacijenata sa NVAF i velikom vrednošću CrCl-a lečenih edoksabanom u dozi od 60 mg godišnja stopa ishemijskog moždanog udara/sistemske embolije iznositi $\leq 1\%$. Ne očekuje se da bi povećanje doze iznad 60 mg kod pacijenata sa NVAF i velikim CrCl-om ($> 100 \text{ mL/min}$) pružilo bolju zaštitu protiv moždanog udara, a može biti povezano sa većim brojem neželjenih dejstava. S obzirom na to, nakon pažljive procene rizika od pojave tromboembolije i krvarenja kod svakog pacijenta, kod tih pacijenata preporučuje se režim primene edoksabana u dozi od 60 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.4).

Pacijenti koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Sprovedeno je multicentrično, prospektivno, randomizovano, otvoreno ispitivanje sa slepom procenom parametra praćenja (ENSURE-AF) u kom je randomizovano 2199 ispitanika (oni koji prethodno nisu bili lečeni oralnim antikoagulantima i oni koji su već lečeni) sa NVAF predviđenih za kardioverziju, kako bi se uporedila primena edoksabana u dozi od 60 mg jednom dnevno sa kombinacijom enoksaparin/varfarin radi održavanja terapijskog INR od 2,0 do 3,0 (randomizovani 1:1), srednja vrednost TTR uz varfarin bila je $70,8\%$. Ukupno 2149 ispitanika lečeno je ili edoksabanom ($N = 1067$) ili kombinacijom enoksaparin/varfarin ($N = 1082$). Ispitanici u grupi koja je lečena edoksabanom primali su 30 mg jednom dnevno ako je bio prisutan jedan ili više sledećih kliničkih faktora: umereno oštećenje funkcije bubrega ($\text{CrCl } 30 - 50 \text{ mL/min}$), mala telesna masa ($\leq 60 \text{ kg}$) ili istovremena primena specifičnih inhibitora P-gp. Kod većine ispitanika u grupama koje su primale edoksaban i varfarin bila je sprovedena kardioverzija ($83,7\%$ i $78,9\%$) ili je konverzija nastupila spontano ($6,6\%$ i $8,6\%$). Sprovedena je kardioverzija vođena TEE-om (unutar 3 dana od početka lečenja) ili konvencionalna kardioverzija (uz najmanje 21 dan pre-medikacije). Nakon kardioverzije ispitanici su zadržani na lečenju 28 dana.

Primarna mera ishoda efikasnosti bila je kombinacija ishoda koje su činili svi moždani udari, sistemijski embolijski događaji (SED), infarkt miokarda (MI) i kardiovaskularna (CV) smrtnost. U grupi koja je primala edoksaban ($N = 1095$) pojavilo se ukupno 5 ($0,5\%$; $95\% \text{ CI } 0,15\% - 1,06\%$) događaja, a u grupi koja je primala varfarin ($N = 1104$) bilo je 11 ($1,0\%$; $95\% \text{ CI } 0,50\% - 1,78\%$) događaja; odnos

verovatnoće 0,46 (95% CI 0,12 – 1,43); celokupni period ispitivanja za analizu ITT grupe trajao je prosečno 66 dana.

Primarna mera ishoda bezbednosti bio je kombinacija ishoda koju su činila obilna i klinički značajna, ali ne obilna (CRNM) krvarenja. Ukupno 16 (1,5%; 95% CI 0,86% – 2,42%) događaja se pojavilo kod ispitanika lečenih edoksabanom (N = 1067) i 11 (1,0%; 95% CI 0,51% – 1,81%) događaja kod onih lečenih varfarinom (N = 1082); odnos verovatnoće 1,48 (95% CI 0,64 – 3,55); analiza bezbednosti odnosila se na period trajanja lečenja.

Ovo eksploratorno ispitivanje pokazalo je male stope obilnih i CRNM krvarenja kao i tromboembolija kod kardioverzije u obe terapijske grupe.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka edoksaban u svim podgrupama pedijatrijske populacije u sprečavanju arterijske tromboze, lečenju tromboembolije i prevenciji tromboembolije (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci



Edoksaban se resorbuje uz maksimalne koncentracije u plazmi u okviru 1 - 2 sata. Apsolutna bioraspoloživost je približno 62%. Hrana povećava maksimalnu izloženost u različitoj meri, ali ima minimalni uticaj na ukupnu izloženost. Edoksaban se u ispitivanjima ENGAGE AF-TIMI 48 i *Hokusai-VTE* primenjivao sa hranom i bez nje. Edoksaban je slabo rastvorljiv pri pH vrednostima 6,0 ili većim. Istovremena primena sa inhibitorima protonске pumpe nije imala značajan uticaj na izloženost edoksabanu.

U ispitivanju sprovedenom kod 30 zdravih ispitanika, vrednosti PIK i C_{max} za edoksaban u dozi od 60 mg bile su bioekvivalentne celoj tableti i kad je usitnjena tableta izmešana sa kašom od jabuka i primenjena oralno ili izmešana u vodi i primenjena kroz nazogastričnu sondu. S obzirom na predvidljiv farmakokinetički profil edoksabana koji je proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti iz ovog ispitivanja verovatno su primenjivi i za manje doze edoksabana.

Distribucija

Raspodela je bifazna. Volumen distribucije je 107 (19,9) L srednja vrednost (SD).

In vitro vezivanje za proteine plazme je približno 55%. Nema klinički značajnog nakupljanja edoksabana (odnos nakupljanja 1,14) kod doziranja jednom dnevno. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 3 dana.

Biotransformacija

Edoksaban se u plazmi pretežno nalazi u nepromenjenom obliku. Edoksaban se metaboliše hidrolizom (posredovanom karboksilesterazom 1), konjugacijom ili oksidacijom putem CYP3A4/5 (< 10%). Edoksaban ima tri aktivna metabolita. Glavni metabolit (M-4) nastaje hidrolizom i aktivan je, a izloženost tom metabolitu manja je od 10% izloženosti osnovnom molekulu kod zdravih ispitanika. Izloženost drugim metabolitima manja je od 5%. Edoksaban je supstrat efluksnog transportera P-gp, ali nije supstrat nosača za unos, kao što su polipeptidni nosač organskih anjona OATP1B1 (engl. *organic anion transporter polypeptide*), nosači organskih anjona OAT1 ili OAT3 (engl. *organic anion transporters*) ili nosač organskih katjona OCT2 (engl. *organic cation transporter*). Njegov aktivni metabolit je supstrat nosača OATP1B1.

Eliminacija

Procenjuje se da je ukupni klirens kod zdravih ispitanika 22 ($\pm$ 3) L/sat; 50% se uklanja putem bubrega (11 L/sat). Renalni klirens iznosi približno 35% primenjene doze. Preostali klirens čine metabolizam eliminacija putem žuči/creva. Kod oralne primene, $t_{1/2}$ iznosi od 10 do 14 sati.

Linearnost/nelinearnost

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

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Kada su u obzir uzeti funkcija bubrega i telesna masa, životna dob nije imala dodatni klinički značaj na farmakokinetiku edoksabana u analizi populacijske farmakokinetike u pivotalnom ispitivanju faze 3 kod NVAf (ENGAGE AF-TIMI 48).

Oštećenje funkcije bubrega

Vrednost PIK u plazmi kod ispitanika sa blagim ($\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ mL/min}$), umerenim ($\text{CrCL} 30 - 50 \text{ mL/min}$) i teškim ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ali ne na dijalizi) oštećenjem funkcije bubrega bila je povećana za 32%, 74% odnosno 72% u odnosu na onu kod ispitanika s očuvanom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega menja se profil metabolita i aktivni metaboliti se stvaraju u većoj količini. Između koncentracije edoksabana u plazmi i njegovog inhibicijskog delovanja na FXa postoji linearna korelacija bez obzira na funkciju bubrega.

Ispitanici sa ESRD koji su na peritonealnoj dijalizi imali su 93% veću ukupnu izloženost u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje pokazuje da se izloženost skoro pa udvostručuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} 15 - 29 \text{ mL/min}$) u odnosu na onu kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega.

Tabela 12 u nastavku pokazuje inhibitorno dejstvo edoksabana na FXa prema kategoriji CrCl u svakoj indikaciji.

Tabela 12: Inhibitorno dejstvo edoksabana na FXa prema CrCl -u

Doza edoksabana	CrCl (mL/min)	Inhibitorno dejstvo edoksabana na FXa nakon doze (i.j./mL) ¹	Inhibitorno dejstvo edoksabana na FXa pre doze (i.j./mL) ²
Medijana [raspon: 2,5 – 97,5%]			
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije: NVAf			
30 mg jednom na dan	$\geq 30 \text{ do } \leq 50$	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg jednom na dan*	$> 50 \text{ do } \leq 70$	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	$> 70 \text{ do } \leq 90$	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	$> 90 \text{ do } \leq 110$	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	$> 110 \text{ do } \leq 130$	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]
Lečenje DVT-a, lečenje PE-a i prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a (VTE)			
30 mg jednom na dan	$\geq 30 \text{ do } \leq 50$	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg jednom na dan*	$> 50 \text{ do } \leq 70$	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	$> 70 \text{ do } \leq 90$	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	$> 90 \text{ do } \leq 110$	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	$> 110 \text{ do } \leq 130$	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]

*Smanjenje doze na 30 mg zbog male telesne mase $\leq 60 \text{ kg}$ ili određenih istovremeno primenjenih inhibitora P-gp

¹ „Nakon doze“ odgovara vrednosti C_{max} (uzorci nakon doze uzeti su 1 – 3 sata posle primene)

edoksabana)

² „Pre doze“ odgovara vrednosti C_{min}

Iako lečenje edoksabanom ne zahteva rutinsko praćenje, uticaj na antikoagulaciju može se proceniti kantrisanom kvantitativnom anti-FXa analizom, koji može biti koristan u izuzetnim situacijama kada poznavanje izloženosti edoksabanu može pomoći kao informacija kod donošenja kliničkih odluka, npr. kod predoziranja i hitnih hirurških intervencija (videti takođe odeljak 4.4).

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

Oštećenje funkcije jetre

Pokazalo se da su farmakokinetika i farmakodinamika kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre uporedive sa onima sličnih zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. Edoksaban nije ispitan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Pol

Kada se u obzir uzela telesna masa, pol nije imao dodatni klinički značajni uticaj na farmakokinetiku edoksabana u analizi populacijske farmakokinetike u ispitivanju faze 3 kod NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etničko poreklo

U analizi populacijske farmakokinetike u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, maksimalna i ukupna izloženost kod pacijenata azijskog porekla i pacijenata koji nisu bili azijskog porekla bile su uporedive.

Telesna masa

U analizi populacijske farmakokinetike u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 kod NVAF, kod pacijenata sa malom medijanom telesnom masom (55 kg) vrednosti C_{max} i PIK su bile povećane za 40% odnosno 13% u poređenju sa pacijentima sa velikom medijanom telesne mase (84 kg). U kliničkim ispitivanjima faze 3 (u indikacijama NVAF i VTE), pacijentima sa telesnom masom ≤ 60 kg doza edoksabana bila je smanjena za 50% i imala je sličnu efikasnost, a bilo je i manje krvarenja u poređenju sa varfarinom.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos(i)

PT, INR, aPTT i anti-FXa linearno koreliraju sa koncentracijama edoksabana.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala ili fototoksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Reproduktivna toksičnost

Edoksaban je u većim dozama izazvao vaginalno krvarenje kod pacova i kunića, ali nije imao uticaj na reproduktivnu sposobnost ženki i mužjaka pacova.

Kod pacova nisu zapaženi uticaji na plodnost mužjaka ili ženki.

U reproduktivnim ispitivanjima sprovedenom na životinjama, kod kunića se pokazala povećana incidencija promena na žučnoj kesi pri dozama od 200 mg/kg, što je približno 65 puta veća doza od maksimalne preporučene doze za ljude (MRHD) od 60 mg/dan preračunato na osnovu ukupne površine tela u mg/m^2 . Povećani postimplantacioni gubici zapaženi su kod pacova pri dozi od 300 mg/kg/dan (približno 49 puta većoj od MRHD) kao i kod kunića pri dozi od 200 mg/kg/dan (približno 65 puta većoj od MRHD).

Edoksaban se izlučuje u mleku ženki pacova tokom laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Roteas, 15 mg. film tablete:

Jezgro tablete:

manitol (E421)
skrob, preželatizovani
krospovidon (E1202)
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijum-stearat (E470b)

Film obloga tablete:

Hipromeloza (E464)
Makrogol (8000)
Titan-dioksid (E171)
Talk
Karnauba vosak
gvožđe-oksid, žuti (E172)
gvožđe-oksid, crveni (E172)

Roteas, 30 mg. film tablete:

Jezgro tablete:

manitol (E421)
skrob, preželatizovani
krospovidon (E1202)
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijum-stearat (E470b)

Film obloga tablete:

Hipromeloza (E464)
Makrogol (8000)
Titan-dioksid (E171)
Talk
Karnauba vosak
gvožđe-oksid, crveni (E172)

Roteas, 60 mg. film tablete:

Jezgro tablete:

manitol (E421)
skrob, preželatizovani
krospovidon (E1202)
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijum-stearat (E470b)

Film obloga tablete:

Hipromeloza (E464)
Makrogol (8000)
Titan-dioksid (E171)
Talk

Karnauba vosak
gvozdje-oksidi, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Roteas, 15 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/aluminijski blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 10 film tableta (ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

Roteas, 30 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/aluminijski blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Roteas, 60 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/aluminijski blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BERLIN-CHEMIE A. MENARINI DISTRIBUTION D.O.O.
Đorđa Stanojevića 14
Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Roteas, 15 mg, film tablete: 515-01-04303-21-001

Roteas, 30 mg, film tablete: 515-01-04304-21-001

Roteas, 60 mg, film tablete: 515-01-04305-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 16.05.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2023.