

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lixiana 15 mg plėvele dengtos tabletės
Lixiana 30 mg plėvele dengtos tabletės
Lixiana 60 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje 15 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg edoksabano (tosilato pavidalu).
Kiekvienoje 30 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg edoksabano (tosilato pavidalu).
Kiekvienoje 60 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg edoksabano (tosilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

15 mg plėvele dengta tabletė: oranžinės, apvalios plėvele dengtos tabletės (6,7 mm skersmens), ant kurių įspausta „DSC L15“.

30 mg plėvele dengta tabletė: rausvos, apvalios plėvele dengtos tabletės (8,5 mm skersmens), ant kurių įspausta „DSC L30“.

60 mg plėvele dengta tabletė: geltonos, apvalios plėvele dengtos tabletės (10,5 mm skersmens), ant kurių įspausta „DSC L60“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV) ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių, pavyzdžiui: stazinis širdies nepakankamumas, hipertenzija, ≥ 75 metų amžius, cukrinis diabetas, anksčiau patirtas insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP).

Giliųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojančios GVT ir PE profilaktika suaugusiems pacientams (apie hemodinamiškai nestabilius pacientus, kuriems yra PE, žr. 4.4 skyriuje).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika

Rekomenduojama dozė yra 60 mg edoksabano kartą per parą.

Pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV), gydymas edoksabanu turi būti tęsiamas ilgą laiką.

GVT gydymas, PE gydymas bei pasikartojančios GVT ir PE (VTE) profilaktika

Rekomenduojama dozė yra 60 mg edoksabano kartą per parą po pradinio parenterinio antikoagulianto vartojimo mažiausiai 5 dienas (žr. 5.1 skyrių). Edoksabano ir pradinio parenterinio antikoagulianto negalima vartoti vienu metu.

GVT ir PE (venų tromboembolijos, VTE) gydymo bei pasikartojančios VTE profilaktikos trukmė turi būti parenkama individualiai, atidžiai įvertinus gydymo naudos ir kraujavimo rizikos santykį (žr. 4.4 skyrių). Trumpą gydymo trukmę (mažiausiai 3 mėn.) reikia rinktis dėl laikinų rizikos veiksnių (pvz., neseniai atliktos chirurginės operacijos, traumos, imobilizacijos), o ilgesnę gydymo trukmę – dėl pastovių rizikos veiksnių arba idiopatinės GVT ar PE.

Gydant VNPV ir VTE pacientams, kuriems yra vienas ar keli iš toliau nurodytų klinikinių veiksnių, rekomenduojama dozė yra 30 mg edoksabano kartą per parą:

- vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų sutrikimas (kreatinino klirensas (KrKl) 15-50 ml/min.);
- mažas kūno svoris, ≤ 60 kg;
- kartu vartojami šie P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriai: ciklosporinas, dronedaronas, eritromicinas ar ketokonazolas.

1 lentelė. Dozavimo gydant VNPV ir VTE (GVT ir PE) santrauka

Glaustos dozavimo gairės		
Rekomenduojama dozė		60 mg kartą per parą
Rekomenduojamos dozės pacientams, kuriems yra vienas ar keli iš šių klinikinių veiksnių:		
Inkstų sutrikimas	<i>Vidutinio sunkumo ar sunkus (KrKl 15-50 ml/min.)</i>	30 mg kartą per parą
Mažas kūno svoris	≤ 60 kg	
P-gp inhibitoriai	<i>Ciklosporinas, dronedaronas, eritromicinas, ketokonazolas</i>	

Praleista dozė

Praleidus Lixiana dozę, ją reikia pavartoti nedelsiant, kitą dieną reikia toliau vartoti kitą dozę kartą per parą, kaip rekomenduojama. Pacientui negalima tą pačią dieną vartoti dvigubos skirtos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Gydymo keitimas gydymu Lixiana ir atvirkščiai

Pacientams, kuriems yra VNPV ir VTE, svarbus tęstinis gydymas antikoaguliantais. Gali būti situacijų, dėl kurių gali reikėti keisti gydymą antikoaguliantais (2 lentelė).

2 lentelė. Gydymo keitimas

Gydymo keitimas gydymu Lixiana		
Keičiamas iš	Keičiamas į	Rekomendacija
Vitamino K antagonistas (VKA)	Lixiana	Nutraukti VKA vartojimą ir pradėti vartoti Lixiana, kai tarptautinis normalizuotas santykis (TNS) yra $\leq 2,5$.
Geriamieji antikoaguliantai, išskyrus VKA <ul style="list-style-type: none">• dabigatranas,• rivaroksabanas,• apiksabanas.	Lixiana	Nutraukti dabigatranas, rivaroksabano ar apiksabano vartojimą ir pradėti vartoti Lixiana kitos geriamojo antikoagulianto dozės vartojimo metu (žr. 5.1 skyrių).
Parenteriniai antikoaguliantai	Lixiana	Šių vaistinių preparatų negalima vartoti vienu metu. Po oda vartojamas antikoaguliantas (t. y., mažos molekulinės masės heparinai (MMMH), fondaparinuksas): Nutraukti po oda leidžiamo antikoagulianto vartojimą ir pradėti vartoti Lixiana kitos pagal grafiką po oda leidžiamos antikoagulianto dozės vartojimo metu.
		Nefrakcionuoto heparino (NFH) leidimas į veną: nutraukti infuziją ir pradėti vartoti Lixiana po 4 valandų.

Gydymo Lixiana keitimas gydymu kitu vaistiniu preparatu		
Lixiana	Vitamino K antagonistas (VKA)	<p>Gydymo Lixiana keitimo gydymu VKA metu gydymas antikoaguliantais gali būti nepakankamas. Gydymo keitimo kitu antikoaguliantu metu reikia užtikrinti nuolatinį pakankamą gydymą antikoaguliantais.</p> <p><i>Geriamieji preparatai:</i> pacientams, kurie dabar vartoja 60 mg dozę, vartoti 30 mg Lixiana kartą per parą dozę kartu su atitinkama VKA doze.</p> <p>Pacientams, kurie dabar vartoja 30 mg dozę (esant vienam ar keliems iš šių klinikinių veiksnių: vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų sutrikimas (KrKl 15-50 ml/min.), mažas kūno svoris arba kartu vartojami tam tikri P-gp inhibitoriai), vartoti 15 mg Lixiana kartą per parą dozę kartu su atitinkama VKA doze.</p> <p>Pacientams negalima vartoti VKA įsotavimo dozės, siekiant greitai pasiekti stabilų TNS intervalą nuo 2 iki 3. Rekomenduojama atsižvelgti į VKA palaikomąją dozę ir ar pacientas anksčiau vartojo VKA, arba taikyti tinkamą TNS pagrįstą gydymo VKA algoritmą, laikantis vietinės praktikos.</p> <p>Pasiekus $\geq 2,0$ TNS, reikia nutraukti Lixiana vartojimą. Dauguma pacientų (85 %) turi gebėti pasiekti $\geq 2,0$ TNS per 14 Lixiana ir VKA vartojimo kartu dienų. Rekomenduojama po 14 dienų nutraukti Lixiana vartojimą ir toliau titruoti VKA, kad būtų pasiektas TNS intervalas nuo 2 iki 3.</p> <p>Rekomenduojama pirmąsias 14 vartojimo kartu dienų matuoti TNS mažiausiai 3 kartus prieš pat kasdienę Lixiana dozę, kad būtų sumažintas Lixiana poveikis TNS rodikliams. Vartojant Lixiana ir VKA kartu, po Lixiana dozės TNS gali padidėti iki 46 %.</p> <p><i>Parenteriniai vaistiniai preparatai.</i> Nutraukti Lixiana vartojimą ir vartoti parenterinį antikoagulantą bei VKA kitos pagal grafiką Lixiana dozės vartojimo metu. Pasiekus stabilų $\geq 2,0$ TNS, reikia nutraukti parenterinio antikoagulianto vartojimą ir toliau vartoti VKA.</p>
Lixiana	Geriamieji antikoaguliantai, išskyrus VKA	Nutraukti Lixiana vartojimą ir pradėti vartoti ne VKA antikoagulantą kitos pagal grafiką Lixiana dozės vartojimo metu.
Lixiana	Parenteriniai antikoaguliantai	Šių preparatų negalima vartoti vienu metu. Nutraukti Lixiana vartojimą ir pradėti vartoti parenterinį antikoagulantą kitos pagal grafiką Lixiana dozės vartojimo metu.

Tam tikros pacientų grupės

Inkstų funkcijos vertinimas

- Prieš pradėdant gydymą Lixiana reikia įvertinti visų pacientų inkstų funkciją, apskaičiuojant kreatinino klirensą (KrKl), kad būtų išskirti pacientai, sergantys galutinės stadijos inkstų liga (t. y., KrKl < 15 ml/min.), kad būtų vartojama tinkama Lixiana dozė pacientams, kurių KrKl yra 15-50 ml/min. (30 mg kartą per parą), pacientams, kurių KrKl yra > 50 ml/min. (60 mg kartą per parą) ir kai sprendžiama dėl Lixiana vartojimo pacientams, kurių kreatinino klirensas yra padidėjęs (žr. 4.4 skyrių).
- Inkstų funkciją taip pat reikia įvertinti, gydymo metu įtarus inkstų funkcijos pokytį (pvz., hipovolemiją, dehidrataciją ir vartojant kartu su tam tikrais vaistiniais preparatais).

Klinikinių Lixiana tyrimų metu inkstų funkcijai (KrKl ml/min.) vertinti buvo naudojamas Cockcroft-Gault metodas. Formulė pateikiama toliau:

- taikoma kreatininui $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{amžius} [\text{metai}]) \times \text{svoris} [\text{kg}] (\times 0,85, \text{ jei moteris})}{\text{kreatinino kiekis serume} [\mu\text{mol/l}]}$$

- taikoma kreatininui mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{amžius} [\text{metai}]) \times \text{svoris} [\text{kg}] (\times 0,85, \text{ jei moteris})}{72 \times \text{kreatinino kiekis serume} [\text{mg/dl}]}$$

Šis metodas rekomenduojamas vertinant pacientų KrKl prieš gydymą Lixiana ir jo metu.

Inkstų sutrikimas

Pacientai, kuriems yra nesunkus inkstų sutrikimas (KrKl > 50-80 ml/min.), rekomenduojama dozė yra 60 mg Lixiana kartą per parą.

Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų sutrikimas (KrKl 15-50 ml/min.), rekomenduojama dozė yra 30 mg Lixiana kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (KrKl < 15 ml/min.) arba kuriems taikoma dializė, Lixiana vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų sutrikimas

Lixiana negalima vartoti pacientams, sergantiems kepenų liga, susijusia su koagulopatija ir klinikiniu požiūriu reikšmingo kraujavimo rizika (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas, Lixiana vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, rekomenduojama dozė yra 60 mg Lixiana kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, Lixiana reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems nustatytas padidėjęs kepenų fermentų kiekis (ALT/AST > 2 x VNR) arba $\geq 1,5$ x VNR bendras bilirubino kiekis, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Todėl šiai populiacijai Lixiana reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Prieš pradėdant vartoti Lixiana, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

Kūno svoris

Pacientams, kurie sveria ≤ 60 kg, rekomenduojama dozė yra 30 mg Lixiana kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi žmonės

Dozės mažinti nereikia (žr.5.2 skyrių).

Lytis

Dozės mažinti nereikia (žr.5.2 skyrių).

Lixiana vartojimas kartu su P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais

Pacientams, kurie kartu vartoja Lixiana ir šiuos P-gp inhibitorius: ciklosporiną, dronedaroną, eritromiciną ar ketokonazolą, rekomenduojama dozė yra 30 mg Lixiana kartą per parą (žr. 4.5 skyrių). Kartu vartojant amiodaroną, chinidiną ar verapamilį, dozės mažinti nereikia (žr. 4.5 skyrių). Lixiana vartojimas kartu su kitais P-glikoproteino inhibitoriais, įskaitant ŽIV proteazės inhibitorius, neištirtas.

Vaikų populiacija

Lixiana saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Gydymą Lixiana galima pradėti arba tęsti pacientams, kuriems gali reikėti taikyti kardioversiją. Taikant transezofagine echokardiograma (TEE) kontroliuojamą kardioversiją pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydomi antikoaguliantais, gydymą Lixiana reikia pradėti likus ne mažiau kaip **2 valandoms** iki kardioversijos, kad būtų užtikrinta pakankama antikoaguliacija (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Kardioversiją reikia atlikti ne vėliau kaip praėjus 12 valandų po Lixiana dozės vartojimo procedūros dieną.

Visiems pacientams, kuriems atliekama kardioversija: prieš kardioversiją reikia įsitikinti, kad pacientas vartojo Lixiana, kaip nurodė gydytojas. Sprendimus pradėti arba tęsti gydymą reikia priimti, vadovaujantis parengtomis rekomendacijomis dėl pacientų, kuriems atliekama kardioversija, gydymo antikoaguliantais.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Lixiana galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr.5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Kliniškai reikšmingas aktyvus kraujavimas.
- Kepenų liga, susijusi su koagulopatija ir klinikiniu požiūriu reikšmingo kraujavimo rizika.
- Sužalojimas arba būklė, jeigu tai vertinama, kaip ženkliai didžiojo kraujavimo rizika. Šioms būklėms gali būti priskiriamos esamos arba neseniai buvusios virškinimo trakto opos, esami piktybiniai navikai, sukelti didelę kraujavimo riziką, neseniai buvusi galvos smegenų arba stuburo trauma, neseniai buvusi galvos smegenų, stuburo arba akies chirurginė operacija, neseniai buvęs intrakranijinis kraujavimas, žinoma arba įtariama stemplės venų varikozė, įgimtos arterioveninės anomalijos, kraujagyslių aneurizmos arba didžiosios stuburo ar galvos smegenų kraujagyslių anomalijos.
- Nekontroliuojama sunki hipertenzija.
- Tuo pačiu metu taikomas gydymas bet kuriais kitais antikoaguliantais, pvz., nefrakcionuotu heparinu (NFH), mažos molekulinės masės heparinai (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, dabigatranu, eteksilatu, rivaroksabanu, apiksabanu ir kt.), išskyrus ypatingus gydymo geriamaisiais antikoaguliantais keitimo atvejus (žr. 4.2 skyrių) arba kai NFH vartojamas tokiomis dozėmis, kurios būtinos, kad išliktų pralaidus centrinės venos arba arterijos kateteris (žr. 4.5 skyrių).
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Lixiana 15 mg nėra skirtas monoterapijai, nes gali sumažėti veiksmingumas. Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti tik keičiant gydymą Lixiana 30 mg (pacientams, kuriems yra vienas ar keli klinikiniai padidėjusios ekspozicijos veiksniai; žr. 1 lentelę) gydymu VKA, kartu su atitinkama VKA doze (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje).

Hemoragijos rizika

Edoksabanas didina kraujavimo riziką ir gali sukelti sunkų, potencialiai mirtiną kraujavimą. Kaip ir gydant kitais antikoaguliantais, pacientams, kuriems yra padidėjusios kraujavimo rizikos būklės, Lixiana rekomenduojama vartoti atsargiai. Jei pasireiškia sunkus kraujavimas, Lixiana vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.8 ir 4.9 skyrius).

Klinikinių tyrimų metu gleivinių kraujavimai (pvz., iš nosies, virškinimo trakto, lyties organų ir šlapimo takų) ir anemija dažniau buvo pastebėti taikant ilgalaikį gydymą edoksabanu nei gydant VKA. Taigi, papildant reikiamą klinikinį stebėjimą, slaptam kraujavimui nustatyti gali būti naudinga atlikti hemoglobino ir (arba) hematokrito laboratorinius tyrimus, kurie laikomi tam tinkamais.

Keliems pacientų pogrupiams, kaip nurodyta žemiau, yra padidėjusi kraujavimo rizika. Pradėjus gydymą, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų požymių bei simptomų ir anemijos (žr. 4.8 skyrių). Esant bet kokiam nepaaiškinamam hemoglobino sumažėjimui ar kraujospūdžio kritimui, reikia ieškoti kraujavimo vietos.

Edoksabano antikoaguliacinio poveikio standartiniais laboratoriniais tyrimais patikimai stebėti negalima.

Specifinio antikoaguliacinį poveikį neutralizuojančio preparato, skirto edoksabanui, nėra (žr. 4.9 skyrių).

Hemodializė prie edoksabano klirensu reikšmingai neprisideda (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems pacientams dėl potencialiai didesnės kraujavimo rizikos Lixiana vartoti kartu su ASR reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Inksty sutrikimas

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas nesunkus (KrKl > 50-80 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl 30-50 ml/min.) ir sunkus (KrKl < 30 ml/min., bet netaikoma dializė) inkstų sutrikimas, AUC plazmoje padidėjo atitinkamai 32 %, 74 % ir 72 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla buvo normali (apie dozės mažinimą žr. 4.2 skyriuje).

Pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga arba kuriems taikoma dializė, Lixiana vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Inksty funkcija pacientams, kuriems yra VNPV

Vartojant edoksabaną, nustatyta veiksmingumo mažėjimo didėjant kreatinino klirensui tendencija, palyginti su gerai kontroliuojamu varfarinu (žr. 5.1 skyrių). Todėl pacientams, kuriems yra VNPV ir didelis kreatinino klirensas, reikia skirti tik atidžiai įvertinus individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.

Inkstų funkcijos vertinimas: visiems pacientams gydymo pradžioje ir po to, kai yra klinikinių indikacijų, reikia stebėti KrKl (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų sutrikimas

Lixiana nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, Lixiana reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems nustatytas padidėjęs kepenų fermentų kiekis (ALT/AST > 2 x VNR) arba $\geq 1,5$ x VNR bendras bilirubino kiekis, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Todėl šiai populiacijai Lixiana reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Prieš pradėdant vartoti Lixiana, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

Ilgiau kaip 1 metus gydomiems pacientams reikia periodiškai stebėti kepenų funkciją.

Vartojimo nutraukimas dėl chirurginės operacijos ar kitos intervencijos

Jei reikia nutraukti antikoaguliantų vartojimą, kad būtų sumažinta kraujavimo atliekant chirurgines ar kitas procedūras rizika, Lixiana vartojimą reikia nutraukti kiek galima greičiau, pageidautina likus mažiausiai 24 valandoms iki procedūros.

Sprendžiant, ar reikia atidėti procedūrą, kol bus praėję 24 valandos po paskutinės Lixiana dozės, reikia įvertinti padidėjusios kraujavimo rizikos ir intervencijos skubumo santykį. Po chirurginės ar kitos procedūros Lixiana vartojimą reikia atnaujinti, kai tik bus pasiekta pakankama hemostazė, atsižvelgiant į tai, kad edoksabano terapinis antikoaguliacinis poveikis pasireiškia po 1-2 valandų. Jei chirurginės intervencijos metu ar po jos negalima vartoti geriamųjų vaistinių preparatų, apsvarstykite galimybę skirti parenterinį antikoaguliantą ir po to jį pakeisti gydymu geriamuoju Lixiana kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

Sąveika su kitais hemostazę veikiančiais vaistinėmis preparatais

Vartojant kartu hemostazę veikiančius vaistus, gali padidėti kraujavimo rizika. Tarp jų yra acetilsalicilo rūgštis (ASR) P2Y₁₂ trombocitų inhibitoriai, kiti antitromboziniai preparatai, fibrinolitiniai preparatai, selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) ir ilgą laiką vartojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) (žr. 4.5 skyrių).

Protezuoti širdies vožtuvai ir vidutinio sunkumo arba sunki mitralinė stenozę

Edoksabano vartojimas pacientams su mechaniniais širdies vožtuvais, pacientams per pirmuosius 3 mėnesius po biologinio protezuoto širdies vožtuvo implantavimo, kuriems pasireiškia arba nepasireiškia prieširdžių virpėjimas, arba pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunki mitralinė stenozę, neištirtas. Todėl edoksabano vartoti šiems pacientams nerekomenduojama.

Hemodinamiškai nestabilūs pacientai, kuriems yra PE, arba pacientai, kuriems reikalinga trombolizė arba plaučių embolektomija

Lixiana nerekomenduojama vartoti vietoj nefrakcionuoto heparino pacientams, kuriems yra plaučių embolija, kurie yra hemodinamiškai nestabilūs arba kuriems gali būti atliekama trombolizė arba plaučių embolektomija, nes edoksabano saugumas ir veiksmingumas esant šioms klinikinėms būklėms neištirti.

Pacientai, kurie serga aktyviu vėžiu

Edoksabano veiksmingumas ir saugumas aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, jį skiriant GVT gydyti ir (arba) profilaktikai, neištirti.

Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoaguliantai (TPGA), įskaitant edoksabaną, nerekomenduojami antifosfolipidiniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems praeityje buvo nustatyta trombozė. Taikant gydymą TPGA, visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyti visų trijų pogrupių antifosfolipidiniai antikūnai (vilkligės antikoaguliantai, antikardiolipino antikūnai ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnai), tromboziniai reiškiniai gali pasikartoti dažniau, nei taikant vitamino K antagonistų terapiją.

Laboratoriniai krešėjimo rodikliai

Nors įprastinėmis sąlygomis edoksabano koncentracijos stebėti nereikia, kad ypatingais atvejais būtų lengviau priimti klinikinį sprendimą, pvz., perdozavus arba skubios chirurginės operacijos atveju,

antikoaguliacinę poveikį galima įvertinti atlikus kalibruotą kiekybinį antifaktoriaus Xa tyrimą (taip pat žr. 5.2 skyrių).

Edoksabanas padidina standartinių krešėjimo tyrimų rodiklius, pvz., protrombino laiką (PL), TNS ir aktyvintą dalinį tromboplastino laiką (aDTL) dėl FXa slopinimo. Tačiau vartojant numatomą terapinę vaistinio preparato dozę, šių krešėjimo tyrimų rezultatų pokyčiai yra nedideli ir labai skiriasi įvairiems pacientams ir jie nėra naudingi stebint antikoaguliacinę edoksabano poveikį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Edoksabanas daugiausiai absorbuojamas viršutinėje virškinimo trakto (VT) dalyje. Todėl vaistai ar ligų būklės, kurios didina skrandžio išsituštinimą ir žarnyno peristaltiką, gali mažinti edoksabano tirpimą ir absorbciją.

P-gp inhibitoriai

Edoksabanas yra P-gp eflukso nešiklio substratas. Farmakokinetikos (FK) tyrimų metu vartojant edoksabaną kartu su šiais P-gp inhibitoriais: ciklosporinu, dronedaronu, eritromicinu, ketokonazolu, chinidinu ar verapamilium, padidėjo edoksabano koncentracija plazmoje. Vartojant edoksabaną kartu su ciklosporinu, dronedaronu, eritromicinu ar ketokonazolu, reikia sumažinti dozę iki 30 mg kartą per parą. Vartojant edoksabaną kartu su chinidinu, verapamilium ar amiodaronu, remiantis klinikiniais duomenimis, dozės mažinti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Edoksabano vartojimas kartu su kitais P-gp inhibitoriais, įskaitant ŽIV proteazės inhibitorius, neištirtas.

Lixiana 30 mg kartą per parą reikia vartoti, kol kartu vartojami šie P-gp inhibitoriai:

- *Ciklosporinas*: vartojant vienkartinę 500 mg ciklosporino dozę kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze, edoksabano AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 73 % ir 74 %.
- *Dronedaronas*: vartojant 400 mg dronedarono du kartus per parą 7 dienas kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 5 dieną, edoksabano AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 85 % ir 46 %.
- *Eritromicinas*: vartojant 500 mg eritromicino keturis kartus per parą 8 dienas kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 7 dieną, edoksabano AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 85 % ir 68 %.
- *Ketokonazolas*: vartojant 400 mg ketokonazolo kartą per parą 7 dienas kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 4 dieną, edoksabano AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 87 % ir 89 %.

Lixiana 60 mg kartą per parą rekomenduojama vartoti, kol kartu vartojami šie P-gp inhibitoriai:

- *Chinidinas*: vartojant 300 mg chinidino kartą per parą 1 ir 4 dienomis ir tris kartus per parą 2 ir 3 dienomis, kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 3 dieną, edoksabano AUC per 24 valandas padidėjo 77 %, C_{max} padidėjo 85 %.
- *Verapamilis*: vartojant 240 mg verapamilio kartą per parą 11 dienų kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 10 dieną, edoksabano AUC ir C_{max} padidėjo maždaug 53 %.
- *Amiodaronas*: vartojant 400 mg amiodarono kartą per parą kartu su 60 mg edoksabano kartą per parą, AUC padidėjo 40 %, C_{max} padidėjo 66 %.. Šis poveikis nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu. Atliekant ENGAGE AF-TIMI 48 VNPV tyrimą, veiksmingumo ir saugumo rezultatai buvo panašūs tiriamiesiems, kurie kartu vartojo amiodarono ir kurie jo kartu nevartojo.

P-gp induktoriai

Edoksabaną vartojant kartu su P-gp induktoriais rifampicinu, nustatytas vidutinio edoksabano AUC sumažėjimas, sutrumpėjęs pusinės eliminacijos laikas ir kartu – galimas farmakodinaminių poveikių sumažėjimas. Edoksabaną vartojant kartu su kitais P-gp induktoriais (pvz., fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu arba jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais), gali sumažėti edoksabano koncentracija plazmoje. Edoksabaną vartoti kartu su P-gp induktoriais reikia atsargiai.

P-gp substratai

Digoksinas: vartojant 60 mg edoksabano kartą per parą 1-14 dienomis kartu su keliomis 0,25 mg digoksino paros dozėmis du kartus per parą (8 ir 9 dienomis) bei 0,25 mg kartą per parą (10-14 dienomis), edoksabano C_{max} padidėjo 17 %, reikšmingo poveikio AUC arba inkstų klirensui esant pastoviai koncentracijai nenustatyta. Kai buvo tiriamas ir edoksabano poveikis digoksino farmakokinetikai, digoksino C_{max} padidėjo maždaug 28 %, AUC – 7 %. Šis poveikis nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu. Vartojant Lixiana kartu su digoksinu, dozės koreguoti nereikia.

Antikoagulantai, antitrombocitiniai preparatai, NVNU ir SSRI (SNRI)

Antikoagulantai: vartoti Lixiana kartu su kitais antikoagulantais negalima dėl padidėjusios kraujavimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).

Acetilsalicilo rūgštis (ASR): kartu vartojant ASR (100 mg ar 325 mg) ir edoksabaną, pailgėjo kraujavimo laikas, palyginti su šių vaistų vartojimu atskirai. Kartu vartojant didelę (325 mg) ASR dozę, edoksabano pastovios koncentracijos C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 35 % ir 32 %. Kartu ilgą laiką vartoti didelę (325 mg) ASR dozę ir edoksabaną nerekomenduojama. Kartu vartoti didesnes nei 100 mg ASR dozes galima tik prižiūrint medikams.

Klinikinių tyrimų metu buvo leidžiama kartu vartoti ASR (mažą ≤ 100 mg per parą dozę), kitus antitrombocitinius preparatus ir tienopiridinus, dėl to didysis kraujavimas padidėjo maždaug 2 kartus, palyginti su kraujavimu kartu nevartojant kitų preparatų, nors kraujavimo stiprumas edoksabano ir varfarino grupėse buvo panašus (žr. 4.4 skyrių). Kartu vartojant mažą (≤ 100 mg) ASR dozę, didžiausia arba bendra edoksabano ekspozicija po vienkartinės dozės arba esant pastoviai koncentracijai nepakito.

Edoksabaną galima vartoti kartu su maža (≤ 100 mg per parą) ASR doze.

Trombocitų inhibitoriai: tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu buvo leidžiama kartu taikyti tienopiridinų (pvz., klopidoirelio) monoterapiją, dėl to padidėjo kliniškai reikšmingas kraujavimas, nors kraujavimo rizika vartojant edoksabaną sumažėjo, palyginti su rizika vartojant varfariną (žr. 4.4 skyrių).

Edoksabano vartojimo kartu su dvigubu gydymu antitrombocitiniaisiais preparatais arba gydymu fibrinolitiniaisiais preparatais patirties yra labai nedaug.

NVNU: kartu vartojant naprokseną ir edoksabaną, pailgėjo kraujavimo laikas, palyginti su šių vaistų vartojimu atskirai. Naproksenas poveikio edoksabano C_{max} ir AUC neturėjo. Klinikinių tyrimų metu kartu vartojant NVNU padidėjo kliniškai reikšmingas kraujavimas. Ilgą laiką vartoti NVNU su edoksabanu nerekomenduojama.

SSRI (SNRI) Kaip ir vartojant kitus antikoagulantus, tuo pat metu vartojant SSRI arba SNRI, dėl nustatyto šių vaistinių preparatų poveikio trombocitams, pacientams gali kilti didesnė kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Edoksabano poveikis kitiems vaistams

Vartojant edoksabaną, 28 % padidėjo kartu vartojamo digoksino C_{max} , tačiau AUC nepakito. Edoksabanas poveikio chinidino C_{max} ir AUC neturėjo.

Vartojant edoksabaną, kartu vartojamo verapamilio C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai 14 % ir 16 %.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi vengti pastoti gydymo edoksabanu metu.

Nėštumas

Edoksabano saugumas ir veiksmingumas nėštumo metu neištirti. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Dėl galimo toksinio poveikio reprodukcijai, būdingos

kraujavimo rizikos ir įrodymų, kad edoksabanas prasiskverbia pro placentą, Lixiana negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Edoksabano saugumas ir veiksmingumas nėštumo metu neištirti. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad edoksabanas išsiskiria į patelių pieną. Todėl Lixiana negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Reikia nuspręsti, ar reikia nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo vaistiniu preparatu.

Vaisingumas

Specifinių edoksabano tyrimų, skirtų poveikiui žmonių vaisingumui įvertinti, neatlikta. Atliekant žiurkių patelių ir patinų vaisingumo tyrimą, poveikio nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lixiana gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Edoksabano saugumas buvo tiriamas atliekant du III fazės tyrimus, kuriuose dalyvavo 21 105 pacientai, kuriems nustatyta VNPV (tyrimas ENGAGE AF-TIMI 48), ir 8 292 pacientai, kuriems nustatyta VTE (GVT ir PE) (tyrimas Hokusai-VTE).

Vidutinė bendra 60 mg edoksabano ekspozicija (įskaitant sumažintą 30 mg dozę) buvo atitinkamai 2,5 metų 7 012 pacientų, dalyvavusių tyrime ENGAGE AF-TIMI 48, ir 251 diena 4 118 pacientų, dalyvavusių tyrime Hokusai-VTE.

Nepageidaujamos reakcijos tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu pasireiškė 2 256 (32,2 %) pacientams, gydytiems 60 mg edoksabano doze (sumažinta 30 mg doze), tyrimo Hokusai-VTE metu – 1 249 (30,3 %).

Abiejų tyrimų metu vartojant 60 mg edoksabano, dažniausios su kraujavimu susijusios nepageidaujamos reakcijos pagal patvirtintus terminus buvo kraujavimas odos srityje į minkštuosius audinius (iki 5,9 %) ir kraujavimas iš nosies (iki 4,7 %), tuo tarpu kraujavimas iš makšties (9,0 %) tik tyrimo Hokusai-VTE metu buvo dažniausia su kraujavimu susijusi nepageidaujama reakcija.

Kraujavimas gali pasireikšti bet kurioje vietoje, jis gali būti sunkus ir net mirtinas (žr. 4.4 skyrių). Kitos dažnos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant edoksabaną, buvo anemija, išbėrimas ir nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant du pagrindinius III fazės tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems nustatyta VTE (GVT ir PE) (tyrimas Hokusai-VTE) ir AF (tyrimas ENGAGE AF-TIMI 48), apjungiant abi indikacijas. Nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal organų sistemų klasę ir dažnį, naudojant tokius apibrėžimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, esant VNPV ir VTE, sąrašas

Organų sistemų klasė	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Anemija	Dažni
Trombocitopenija	Nedažni
Imuninės sistemos sutrikimai	

Organų sistemų klasė	Dažnis
Padidėjęs jautrumas	Nedažni
Anafilaksinės reakcijos	Reti
Alerginė edema	Reti
Nervų sistemos sutrikimai	
Svaigulys	Dažni
Galvos skausmas	Dažni
Intrakranijinis kraujavimas (IKK)	Nedažni
Subarachnoidinis kraujavimas	Reti
Akių sutrikimai	
Junginės / odenos kraujavimas	Nedažni
Intraokulinis kraujavimas	Nedažni
Širdies sutrikimai	
Perikardinis kraujavimas	Reti
Kraujagyslių sutrikimai	
Kitas kraujavimas	Nedažni
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kraujavimas iš nosies	Dažni
Skrepliavimas krauju	Nedažni
Virškinimo trakto sutrikimai	
Pilvo skausmas	Dažni
Kraujavimas iš apatinės virškinimo trakto dalies	Dažni
Kraujavimas iš viršutinės virškinimo trakto dalies	Dažni
Kraujavimas ir burnos / ryklės	Dažni
Pykinimas	Dažni
Retroperitoninis kraujavimas	Reti
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje	Dažni
Padidėjęs gamaglutamiltransferazės kiekis	Dažni
Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje	Nedažni
Padidėjęs transaminazių kiekis	Nedažni
Padidėjęs aspartataminotransferazės kiekis	Nedažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Kraujavimas odos srityje į minkštuosius audinius	Dažni
Išbėrimas	Dažni
Niežulys	Dažni
Urtikarija	Nedažni
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Kraujavimas į raumenis (be suspaudimo sindromo)	Reti
Kraujavimas sąnario viduje	Reti
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	

Organų sistemų klasė	Dažnis
Makroskopinė hematurija / kraujavimas iš šlaplės	Dažni
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Kraujavimas iš makšties ¹	Dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Kraujavimas dūrio vietoje	Dažni
Tyrimai	
Nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai	Dažni
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Kraujavimas operuojamoje vietoje	Nedažni
Subduralinis kraujavimas	Reti
Kraujavimas procedūros metu	Reti

¹ Pranešimų dažnis pagrįstas moterų populiacija klinikiniuose tyrimuose. Kraujavimas iš makšties dažnai nustatytas moterims iki 50 metų, nedažnai – moterims virš 50 metų.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Dėl farmakologinio veikimo mechanizmo Lixiana vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia slapto ar akivaizdaus kraujavimo rizika iš bet kurio audinio ar organo, todėl gali pasireikšti pohemoraginė anemija. Požymiai, simptomai ir sunkumas (įskaitant mirties atvejus) yra skirtingi ir priklauso nuo vietos ir kraujavimo intensyvumo ir (arba) anemijos laipsnio (žr. skyrelį „Gydymas esant kraujavimui“ 4.9 skyriuje). Klinikinių tyrimų metu gleivinių kraujavimai (t. y. iš nosies, virškinimo trakto, lyties organų ir šlapimo takų) ir anemija dažniau buvo pastebėti taikant ilgalaikį gydymą edoksabanu, palyginti su gydymu VKA. Taigi, papildant atitinkamą klinikinį stebėjimą, slaptam kraujavimui nustatyti gali būti naudingi ir hemoglobino ir (arba) hematokrito laboratoriniai tyrimai, kurie laikomi tam tinkamais. Gali būti padidėjusi kraujavimo rizika tam tikroms pacientų grupėms, pvz., tiems pacientams, kurie serga nekontroliuojama sunkia arterine hipertenzija ir (arba) kartu gydomi kitais vaistiniaisiais preparatais, kurie paveikia hemostazę (žr. skyrelį „Hemoragijos rizika“ 4.4 skyriuje). Menstruacinis kraujavimas gali būti intensyvesnis ir (arba) trukti ilgiau. Hemoraginės komplikacijos gali pasireikšti silpnumu, blyškumu, svaiguliu, galvos skausmu ar nepaaiškinamu tinimu, dusuliu ir nepaaiškinamu šoku.

Pranešta apie žinomas antrines sunkaus kraujavimo komplikacijas, pvz., suspaudimo sindromą ir inkstų nepakankamumą dėl hipoperfuzijos vartojant Lixiana. Todėl reikia apsvarstyti kraujavimo galimybę, įvertinant bet kokiais antikoaguliantais gydomo paciento būklę.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Edoksabano perdozavimas gali sukelti kraujavimą. Perdozavimo atvejų patirties yra labai nedaug.

Specifinio priešnuodžio prieš farmakodinaminį edoksabano poveikį nėra.

Reikėtų anksti skirti aktyvintosios anglies, taip sumažinant absorbciją po edoksabano perdozavimo. Ši rekomendacija pagrįsta standartiniu vaistų perdozavimo gydymu ir turimais duomenimis apie panašius junginius, nes aktyvintosios anglies vartojimas, taip sumažinant absorbciją po edoksabano perdozavimo, edoksabano klinikinės programos metu specifiskai neištirtas.

Gydymas esant kraujavimui

Jei pacientui, vartojančiam edoksabano, pasireiškė kraujavimo komplikacija, reikia atidėti kitą edoksabano dozę arba nutraukti gydymą. Edoksabano pusinis eliminacijos laikas yra maždaug nuo 10 iki 14 valandų (žr. 5.2 skyrių). Gydymas turi būti individualus, atsižvelgiant į kraujavimo sunkumą ir vietą. Kai reikia, galima skirti atitinkamą simptominių gydymą, pvz., mechaninę kompresiją (pvz., stipriai kraujuojant iš nosies), chirurginę hemostazę taikant kraujavimo stabdymo procedūras, skysčių papildymą ir hemodinamikos palaikymą, kraujo preparatų (raudonųjų kraujo kūnelių ar šviežiai šaldytos plazmos, atsižvelgiant į tai, ar su kraujavimu yra susijusi anemija, ar koagulopatija) ar trombocitų transfuziją.

Nustatyta, kad esant gyvybei pavojingam kraujavimui, kurio negalima sustabdyti tokiomis priemonėmis, kaip transfuzija ar hemostazė, vartojant 50 tV/kg 4 faktoriaus protrombino komplekso koncentratą (PKK), Lixiana poveikis panaikinamas, praėjus 30 minučių po infuzijos pabaigos.

Taip pat galima spręsti dėl rekombinantinio VIIa faktoriaus (r-FVIIa) skyrimo. Tačiau klinikinė patirtis skiriant šių preparatų edoksabanu gydomiems pacientams yra ribota.

Atsižvelgiant į vietines galimybes, didžiojo kraujavimo atvejais reikia spręsti dėl kraujo krešėjimo specialisto konsultacijos poreikio.

Nemanoma, kad protamino sulfatas ir vitaminas K turėtų poveikį antikoaguliaciniam edoksabano aktyvumui.

Patirties, skiriant antifibrinolitinius preparatus (traneksamino rūgštį, aminokaprono rūgštį) edoksabano vartojantiems asmenims, nėra. Nei mokslinio naudos patvirtinimo, nei patirties, skiriant sisteminius hemostatikus (desmopresiną, aprotininą) edoksabanu gydomiems pacientams, nėra. Daug edoksabano prisijungia prie plazmos baltymų, todėl manoma, kad dializės metu jo nepasišalina.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antitromboziniai preparatai, ATC kodas – B01AF03.

Veikimo mechanizmas

Edoksabanas yra labai selektyvus tiesioginio, poveikį neutralizuojantis Xa faktoriaus inhibitorius, serino proteazė, esanti galutiniame bendrame krešėjimo kaskados kelyje. Edoksabanas slopina laisvąjį Xa faktorių ir protrombinazės aktyvumą. Xa faktoriaus slopinimas krešėjimo kaskadoje mažina trombino gamybą, ilgina krešėjimo laiką ir mažina trombų susidarymo riziką.

Farmakodinaminis poveikis

Edoksabano farmakodinaminis poveikis prasideda greitai, per 1-2 valandas, kai edoksabano ekspozicija yra atitinkamai didžiausia (C_{max}). Farmakodinaminis poveikis, vertinamas pagal antifaktoriaus Xa tyrimą, yra prognozuojamas ir koreliuoja su edoksabano doze bei koncentracija. Dėl FXa slopinimo edoksabanas taip pat pailgina krešėjimo laiką atliekant protrombino laiko (PL) ir aktyvinto dalinio tromboplastino laiko (aDTL) tyrimus. Šių krešėjimo tyrimų metu nustatyti pokyčiai tikėtini vartojant terapinę dozę, tačiau šie pokyčiai yra nedideli ir labai skiriasi įvairiems pacientams ir jie nėra naudingi stebint antikoaguliacinį edoksabano poveikį.

Krešėjimo žymenų poveikis keičiant gydymą rivaroksabanu, dabigatranu ar apiksabanu gydymu edoksabanu

Atliekant klinikinius farmakologinius tyrimus, sveiki tiriamieji vartojo 20 mg rivaroksabano kartą per parą, 150 mg dabigatranu du kartus per parą arba 5 mg apiksabano du kartus per parą, po to 4 dienas vartojant vienkartinę 60 mg edoksabano dozę. Buvo vertinamas poveikis protrombino laikui (PL) ir kitiems krešėjimo žymenims (pvz., FXa antifaktoriui, aDTL). Pakeitus gydymu edoksabanu, 4 dienas

PL atitiko rivaroksabano ir apiksabano PL 3 dieną. Vartojant dabigatraną, didesnis aDTL aktyvumas nustatytas po edoksabano vartojimo, prieš tai taikius gydymą dabigatranu, nei po gydymo vien edoksabanu. Manoma, kad ši aktyvumą sąlygoja po gydymo besitęsiantis gydymo dabigatranu poveikis, tačiau dėl to kraujavimo laikas nepailgėjo.

Remiantis šiais duomenimis, keičiant šių antikoagulantų vartojimą gydymu edoksabanu, pirmąją edoksabano dozę galima vartoti kitos pagal grafiką anksčiau vartoto antikoagulianto dozės vartojimo metu (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika

Edoksabano vartojimo esant prieširdžių virpėjimui klinikinės programos paskirtis – įrodyti dviejų edoksabano dozių grupių veiksmingumą ir saugumą, palyginti su varfarino vartojimu insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai tiriamiesiems, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas ir kuriems yra vidutinė arba didelė insulto ir sisteminės embolijos reiškinų (SER) rizika.

Atliekant pagrindinį tyrimą ENGAGE AF-TIMI 48 (kontroliuojamą pagal tyrimo rezultatus, III fazės, daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, dviem placebais kontroliuojamą lygiagrečių grupių tyrimą), 21 105 tiriamieji, kurių vidutinis CHADS₂ balas buvo 2,8, atsitiktinių imčių būdu buvo priskirti gydymo 30 mg edoksabano kartą per parą grupei, 60 mg edoksabano kartą per parą grupei arba varfarino grupei. Abiejose gydymo edoksabanu grupėse tiriamiesiems jų dozė buvo sumažinama per pusę, jeigu buvo vienas ar keli iš šių klinikinių veiksnių: vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (KrKl 30-50 ml/min.), mažas kūno svoris (≤ 60 kg) arba kartu vartojami tam tikri P-gp inhibitoriai (verapamilis, chinidinas, dronedaronas).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo insulto ir SER derinys. Tarp antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių buvo: mirtingumo dėl insulto, SER ir širdies bei kraujagyslių ligų (ŠKL) derinys; didysis nepageidaujamas širdies bei kraujagyslių reiškinys (angl. *major adverse cardiovascular event*, MACE), kurį sudaro nemirtino MI, nemirtino insulto, nemirtino SER ir mirties dėl ŠKL arba dėl kraujavimo derinys; mirtingumo dėl insulto, SER ir dėl visų priežasčių derinys.

Tiriamo vaisto ekspozicijos mediana 60 mg ir 30 mg edoksabano vartojusiose grupėse buvo 2,5 metų. Tiriamo vaisto kontrolinio laikotarpio mediana 60 mg ir 30 mg edoksabano vartojusiose grupėse buvo 2,8 metų. Tiriamojo metų ekspozicijos mediana 60 mg ir 30 mg edoksabano vartojusiose grupėse buvo atitinkamai 15 471 ir 15 840 metų; tiriamojo metų kontrolinio laikotarpio mediana 60 mg ir 30 mg edoksabano vartojusiose grupėse buvo atitinkamai 19 191 ir 19 216.

Varfarino grupėje TTR (laikotarpio terapiniame intervale, nuo 2,0 iki 3,0 TNS) mediana buvo 68,4 %.

Pagrindinės veiksmingumo analizės tikslas buvo parodyti ne mažesnę edoksabano veiksmingumą nei varfarino, vertinant pirmąjį insultą arba SER, kuris pasireiškė gydymo metu arba per 3 dienas po paskutinės dozės, vartotos modifikuotoje ketintoje gydyti (angl. *modified intent-to-treat*, mITT) populiacijoje. 60 mg edoksabano buvo ne mažiau veiksmingas nei varfarinas, vertinant pagrindinę vertinamąją veiksmingumo baigtį insultą arba SER (viršutinė SR 97,5 % PI riba buvo mažesnė už iš anksto nurodytą 1,38 ne mažesnio veiksmingumo ribą) (4 lentelė).

4 lentelė. Insultai ir sisteminės embolijos reiškiniai tyrimo ENGAGE AF–TIMI 48 metu (mITT, gydymo metu)

Pagrindinė vertinamoji baigtis	60 mg edoksabano (sumažinta 30 mg dozė) (N = 7 012)	Varfarinas (N = 7 012)
Pirmasis insultas / SER^a		
n	182	232
Reiškinių dažnis (%/m.) ^b	1,18	1,50
SR (97,5 % PI)	0,79 (0,63, 0,99)	
P vertė, vertinant ne mažesnę veiksmingumą ^c	< 0,0001	
Pirmasis išeminis insultas		
n	135	144
Reiškinių dažnis (%/m.) ^b	0,87	0,93
SR (95 % PI)	0,94 (0,75, 1,19)	
Pirmasis hemoraginis insultas		
n	40	76
Reiškinių dažnis (%/m.) ^b	0,26	0,49
SR (95 % PI)	0,53 (0,36, 0,78)	
Pirmasis SER		
n (%/m.) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
SR (95 % PI)	0,62 (0,26, 1,50)	

Santrumpos: SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu, PI = pasikliautinis intervalas, n = reiškinių skaičius, mITT = modifikuota ketinta gydyti, N = tiriamųjų skaičius mITT populiacijoje, SER = sisteminės embolijos reiškinys, m. = metai.

^a Tiriamojo duomenis galima nurodyti keliose eilutėse.

^b Reiškinių dažnis (%/m.) skaičiuojamas kaip reiškinių/tiriamojo-metų ekspozicija.

^c Dvipusė p vertė pagrįsta 1,38 ne mažesnio veiksmingumo riba.

Visu tyrimo laikotarpiu ITT populiacijoje (atliekant analizę didesniai veiksmingumui parodyti) patvirtintas insultas arba SER pasireiškė 296 tiriamiesiems 60 mg edoksabano vartojusioje grupėje (1,57% per metus) ir 337 tiriamiesiems varfarino grupėje (1,80% per metus). Palyginti su varfarinu gydytais tiriamaisiais, SR 60 mg edoksabano vartojusioje grupėje buvo 0,87 (99% PI: 0,71, 1,07, p = 0,08, vertinant didesnę veiksmingumą).

Pogrūpių analizėse tiriamiesiems 60 mg edoksabano vartojusiųjų grupėje, kuriems dozė buvo sumažinta iki 30 mg tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu (\leq 60 kg kūno svoris, vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas arba kartu vartojami P-gp inhibitoriai), reiškinių dažnis buvo: 2,29% per metus vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį, palyginti su 2,66% per metus reiškinių dažniu atitinkamiems tiriamiesiems varfarino grupėje [SR (95% PI): 0,86 (0,66, 1,13)].

Veiksmingumo rezultatai pagrindiniuose iš anksto apibūdintuose pogrūpiuose (jei reikia, sumažinus dozę), įskaitant pagal amžių, kūno svorį, lytį, inkstų funkcijos būklę, anksčiau patirtą insultą arba PSIP, diabetą ir P-gp inhibitorius, apskritai atitiko pagrindinius veiksmingumo rezultatus bendrojoje populiacijoje, tirtose tyrimo metu.

Pagrindinės vertinamosios baigties santykinė rizika (60 mg edoksabano, palyginti su varfarinu) centruose su mažesniu vidutiniu TNS laiku tiksliniame intervale (TNS TI) vartojant varfariną buvo 0,73-0,80 mažiausiose 3 kvartilėse (TNS TI nuo \leq 57,7% iki \leq 73,9%). Centruose, kuriuose buvo

geriausiai kontroliuojamas gydymas varfarinu, ji buvo 1,07 (4-toji kvartilė su > 73,9 % TNS vertėmis terapiniame intervale).

Nustatyta statistiškai reikšminga sąveika tarp edoksabano, palyginti su varfarinu, poveikio pagrindiniams tyrimo rezultatams (insulto / SER) ir inkstų funkcijai (p vertė 0,0042; mITT, visas tyrimo laikotarpis).

5 lentelėje rodomi išeminių insultų / SER atvejai pagal kreatinino klirensą kategoriją pacientams, kuriems yra VNPV, ENGAGE AF-TIMI 48 tyrimo metu. Abiejose gydymo grupėse didėjant KrKl mažėja reiškinių dažnis.

5 lentelė. Išeminių insultų / SER skaičius pagal kreatinino klirensą kategoriją tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu, atliekant mITT analizę viso tyrimo laikotarpiu

KrKl pogrūpis (ml/min.)	60 mg edoksabano (N = 7 012)			Varfarinas (N = 7 012)			SR (95 % PI)
	n	Reiškinių skaičius	Reiškinių dažnis (% per metus)	n	Reiškinių skaičius	Reiškinių dažnis (% per metus)	
nuo ≥ 30 iki ≤ 50	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
nuo > 50 iki ≤ 70	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
nuo > 70 iki ≤ 90	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
nuo > 90 iki ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
nuo > 110 iki ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Santrumpos: N = tiriamųjų skaičius; mITT populiacija visas tyrimo laikotarpis; n = pacientų skaičius pogrupyje

*SR neskaičiuojama, jei reiškinių skaičius vienoje gydymo grupėje yra < 5.

Inkstų funkcijos pogrupiuose antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių rezultatai atitiko pirminės vertinamosios baigties rezultatus.

Didesnio veiksmingumo tyrimai buvo atliekami ketintoje gydyti populiacijoje (angl. *intent-to-treat*, ITT) visu tyrimo laikotarpiu.

Insultas ir SER pasireiškė mažesniais skaičiais tiriamųjų 60 mg edoksabano vartojusiųjų grupėje nei varfarino grupėje (atitinkamai 1,57 % ir 1,80 % per metus), SR buvo 0,87 (99 % PI: 0,71, 1,07, p = 0,0807, vertinant didesnę veiksmingumą).

Lyginant iš anksto nurodyto derinio vertinamąsias baigtis gydymo 60 mg edoksabanu grupėje ir varfarino grupėje, SR (99 % PI) pagal mirtingumą dėl insulto, SER ir ŠKL buvo 0,87 (0,76, 0,99), pagal MACE – 0,89 (0,78, 1,00) ir pagal mirtingumą dėl insulto, SER ir visų priežasčių – 0,90 (0,80, 1,01).

Mirtingumo dėl visų priežasčių (patvirtintų mirčių) rezultatai tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu buvo 769 (3,99 % per metus) tiriamiesiems, vartojusiems 60 mg edoksabano (sumažintą 30 mg dozę), palyginti su 836 (4,35 % per metus) vartojusiems varfariną [SR (95 % PI): 0,91 (0,83, 1,01)].

Mirtingumas dėl visų priežasčių (patvirtintų mirčių) inkstų funkcijos pogrupiuose (edoksabanas, plg. su varfarinu): KrKl nuo 30 iki ≤ 50 ml/min. [SR (95 % PI): 0,81 (0,68, 0,97)]; KrKl nuo > 50 iki < 80 ml/min. [SR (95 % PI): 0,87 (0,75, 1,02)]; KrKl ≥ 80 ml/min. [SR (95 % PI): 1,15 (0,95, 1,40)].

Vartojant 60 mg edoksabano (sumažintą 30 mg dozę), mirtingumas dėl širdies ir kraujagyslių ligų buvo mažesnis nei vartojant varfariną [SR (95 % PI): 0,86 (0,77, 0,97)].

Patvirtinto veiksmingumo pagal mirtingumą dėl širdies ir kraujagyslių ligų duomenys inkstų funkcijos pogrupiuose (edoksabanas, plg. su varfarinu): KrKl nuo 30 iki ≤ 50 ml/min. [SR (95 % PI): 0,80 (0,65, 0,99)]; KrKl nuo > 50 iki < 80 ml/min. [SR (95 % PI): 0,75 (0,62, 0,90)]; KrKl ≥ 80 ml/min. [SR (95 % PI): 1,16 (0,92, 1,46)].

Saugumas pacientams, kuriems nustatytas VNPV, tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu

Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis buvo didysis kraujavimas.

60 mg edoksabano vartojusiųjų grupėje reikšmingai sumažėjo didžiojo kraujavimo rizika, palyginti su varfarino grupe (atitinkamai 2,75 % ir 3,43 % per metus) [SR (95 % PI): 0,80 (0,71, 0,91); $p = 0,0009$], intrakranijinis kraujavimas (IKK) (atitinkamai 0,39 % ir 0,85 % per metus) [SR (95 % PI): 0,47 (0,34, 0,63); $p < 0,0001$] ir kitų tipų kraujavimas (6 lentelė).

60 mg edoksabano vartojusiųjų grupėje taip pat reikšmingai sumažėjo mirtinas kraujavimas, palyginti su varfarino grupe (0,21 % ir 0,38 %) [SR (95 % PI): 0,55 (0,36, 0,84); $p = 0,0059$, vertinant didesnę veiksmingumą], visų pirma dėl mirtino IKK kraujavimo sumažėjimo [SR (95 % PI): 0,58 (0,35, 0,95); $p = 0,0312$].

6 lentelė. Kraujavimo reiškiniai tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu – saugumo analizė gydymo metu

	60 mg edoksabano (sumažinta 30 mg dozė) (N = 7 012)	Varfarinas (N = 7 012)
Didysis kraujavimas		
n	418	524
Reiškinių dažnis (%/m.) ^a	2,75	3,43
SR (95 % PI)	0,80 (0,71, 0,91)	
p vertė	0,0009	
IKK^b		
n	61	132
Reiškinių dažnis (%/m.) ^a	0,39	0,85
SR (95 % PI)	0,47 (0,34, 0,63)	
Mirtinas kraujavimas		
n	32	59
Reiškinių dažnis (%/m.) ^a	0,21	0,38
SR (95 % PI)	0,55 (0,36, 0,84)	
KRND kraujavimas		
n	1 214	1 396
Reiškinių dažnis (%/m.) ^a	8,67	10,15
SR (95 % PI)	0,86 (0,80, 0,93)	
Bet koks patvirtintas kraujavimas^c		
n	1 865	2 114
Reiškinių dažnis (%/m.) ^a	14,15	16,40
SR (95 % PI)	0,87 (0,82, 0,92)	

Santrumpos: IKK = intrakranijinis kraujavimas, SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu, PI = pasikliautinis intervalas, KRND = kliniškai reikšmingas ne didysis, n = tiriamųjų, kuriems nustatyti reiškiniai, skaičius, N = tiriamųjų skaičius saugumo populiacijoje, m. = metai.

^a Reiškinių dažnis (%/m.) skaičiuojamas kaip reiškinių skaičius / tiriamojo metų ekspozicija.

^b IKK apima pirminį hemoraginį insultą, subarahnoidinį kraujavimą, epi- / subduralinį kraujavimą ir išeminį insultą su didžiąja hemoragine konversija. Visi IKK atvejai, nurodyti Patvirtinto cerebravaskulinio ir neintrakranijinio kraujavimo eCRF formose, patvirtinti komisijos, yra įtraukiami į IKK atvejų skaičių.

^c „Bet koks patvirtintas kraujavimas“ apima kraujavimą, kurį komisija apibrėžė kaip kliniškai matomą.

Pastaba: tiriamąjį galima įtraukti į kelias smulkesnes kategorijas, jei jai (jam) pasireiškė toms kategorijoms priskirtas reiškinys. Pirmasis kiekvienos kategorijos reiškinys įtraukiamas į analizę.

7, 8 ir 9 lentelėse rodomi atitinkamai didžiojo kraujavimo, mirtino kraujavimo ir intrakranijinio kraujavimo atvejai pagal kreatinino klirenso kategoriją pacientams, kuriems yra VNPV, ENGAGE AF-TIMI 48 tyrimo metu. Abiejose gydymo grupėse didėjant KrKl mažėja reiškinių dažnis.

7 lentelė. Didžiojo kraujavimo reiškinų skaičius pagal kreatinino klirenso kategoriją tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu, saugumo analizė gydymo metu^a

KrKl pogrūpis (ml/min.)	60 mg edoksabano (N = 7 012)			Varfarinas (N = 7 012)			SR (95 % PI)
	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	
nuo ≥ 30 iki ≤ 50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
nuo > 50 iki ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
nuo > 70 iki ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72, 1,21)
nuo > 90 iki ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34, 0,84)
nuo > 110 iki ≤ 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)

8 lentelė. Mirtino kraujavimo reiškinų skaičius pagal kreatinino klirenso kategoriją tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu, saugumo analizė gydymo metu^a

KrKl pogrūpis (ml/min.)	60 mg edoksabano (N = 7 012)			Varfarinas (N = 7 012)			SR (95 % PI)
	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	
nuo ≥ 30 iki ≤ 50	1 302	9	0,36	1 305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
nuo > 50 iki ≤ 70	2 093	8	0,18	2 106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
nuo > 70 iki ≤ 90	1 661	10	0,26	1 703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
nuo > 90 iki ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
nuo > 110 iki ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

9 lentelė. Intrakranijinio kraujavimo reiškinų skaičius pagal kreatinino klirensą kategoriją tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu, saugumo analizė gydymo metu^a

KrKI pogrūpis (ml/min.)	60 mg edoksabano (N = 7 012)			Varfarinas (N = 7 012)			SR (95 % PI)
	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	
nuo ≥ 30 iki ≤ 50	1 302	16	0,64	1 305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
nuo > 50 iki ≤ 70	2 093	19	0,42	2 106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
nuo > 70 iki ≤ 90	1 661	17	0,44	1 703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
nuo > 90 iki ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
nuo > 110 iki ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Santrumpos: N = tiriamųjų skaičius; mITT populiacija visas tyrimo laikotarpis; n = pacientų skaičius pogrūpyje

*SR neskaičiuojama, jei reiškinų skaičius vienoje gydymo grupėje yra < 5.

^a Gydymo metu: laikas nuo pirmosios tiriamojo vaisto dozės iki paskutinės dozės plus 3 dienos.

Pogrūpių analizėse tiriamiesiems 60 mg edoksabano vartojusių grupėje, kuriems dozė buvo sumažinta iki 30 mg tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu (≤ 60 kg kūno svoris, vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas arba kartu vartojami P-gp inhibitoriai), 104 (3,05 % per metus) sumažintą 30 mg dozę vartojusiems tiriamiesiems ir 166 (4,85 % per metus) sumažintą varfarino dozę vartojusiems tiriamiesiems pasireiškė didžiojo kraujavimo reiškinys [SR (95 % PI): 0,63 (0,50, 0,81)].

Tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu edoksabano naudai reikšmingai pagerėjo gryniesi klinikiniai rezultatai (pirmojo insulto, SER, didžiojo kraujavimo arba mirtingumo dėl visų priežasčių; mITT populiacija, visas tyrimo laikotarpis), SR (95 % PI): 0,89 (0,83, 0,96); p = 0,0024, kai 60 mg edoksabano vartojusių grupė buvo lyginama su varfarino grupe.

GVT gydymas, PE gydymas bei pasikartojančios GVT ir PE (VTE) profilaktika

Edoksabano vartojimo gydant venų tromboemboliją (VTE) klinikinės programos paskirtis – nustatyti edoksabano veiksmingumą ir saugumą gydant GVT ir PE bei pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai.

Pagrindinio tyrimo Hokusai-VTE metu 8 292 tiriamiesiems atsitiktinių imčių būdu buvo skirtas pradinis gydymas heparinu (enoksaparinu arba nefrakcionuotu heparinu), po to skiriant vartoti 60 mg edoksabano kartą per parą arba lyginamąjį preparatą. Lyginamojo preparato grupėje tiriamiesiems buvo skirtas pradinis gydymas heparinu kartu su varfarinu, titruojant iki tikslinio nuo 2,0 iki 3,0 TNS, po to skiriant vien varfariną. Gydymo trukmė buvo nuo 3 iki 12 mėnesių, ją nustatė tyrėjas, remdamasis paciento klinikiniais požymiais.

Didžioji dalis edoksabanu gydytų pacientų buvo baltaodžiai (69,6 %) ir azijiečiai (21,0 %), 3,8 % buvo juodaodžiai, 5,3 % buvo priskirti kitos rasės kategorijai.

Gydymo trukmė buvo mažiausiai 3 mėnesiai 3 718 (91,6 %) edoksabaną vartojusiems tiriamiesiems, palyginti su 3 727 (91,4 %) varfariną vartojusiais tiriamiesiems; mažiausiai 6 mėnesiai 3 495 (86,1 %) edoksabaną vartojusiems tiriamiesiems, palyginti su 3 491 (85,6 %) varfariną vartojusiu tiriamuoju ir

12 mėnesių 1 643 (40,5 %) edoksabaną vartojusiems tiriamiesiems, palyginti su 1 659 (40,4 %) varfariną vartojusiais tiriamaisiais.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo simptominės VTE pasikartojimas, apibrėžiamas kaip pasikartojančios simptominės GVT, nemirtinos simptominės PE ir mirtinos PE derinys tiriamiesiems 12 mėnesių tyrimo laikotarpiu. Tarp antrinių veiksmingumo rezultatų buvo pasikartojančios VTE ir mirtingumo dėl visų priežasčių bendras klinikinis rezultatas.

30 mg edoksabano kartą per parą dozę vartojo tiriamieji, kuriems buvo vienas ar keli iš šių klinikinių veiksnių: vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (K_{Cr} 30-50 ml/min.); ≤ 60 kg kūno svoris; kartu vartojami tam tikri P-gp inhibitoriai.

Tyrimo Hokusai-VTE (10 lentelė) nustatyta, kad edoksabanas buvo ne mažiau veiksmingas nei varfarinas vertinant pagrindinį veiksmingumo rezultatą, pasikartojančią VTE, kuri pasireiškė 130 iš 4 118 tiriamųjų (3,2 %) edoksabano grupėje, palyginti su 146 iš 4 122 tiriamųjų (3,5 %) varfarino grupėje [SR (95 % PI): 0,89 (0,70, 1,13); p < 0,0001, vertinant ne mažesnę veiksmingumą]. Varfarino grupėje TTR (laikotarpio terapiniame intervale, nuo 2,0 iki 3,0 TNS) mediana buvo 65,6 %. Tiriamiesiems, kuriems pasireiškė PE (su GVT arba be GVT), 47 (2,8 %) edoksabano ir 65 (3,9 %) varfarino grupės tiriamiesiems pasikartojė VTE [SR (95 % PI): 0,73, (0,50, 1,06)].

10 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, gauti tyrimo Hokusai-VTE metu – mITT populiacija, visu tyrimo laikotarpiu

Pagrindinė vertinamoji baigtis ^a	60 mg edoksabano (sumažinta 30 mg dozė) (N = 4 118)	Varfarinas (N = 4 122)	Edoksabanas, plg. su varfarinu SR (95 % PI) ^b p-vertė ^c
Visi tiriamieji su simptomine pasikartojančia VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) p vertė < 0,0001 (ne mažesnis veiksmingumas)
PE su GVT arba be GVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Mirtina PE arba mirtis, kai PE atmesti negalima	24 (0,6)	24 (0,6)	
Nemirtina PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Tik GVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; GVT = giliųjų venų trombozė; mITT = modifikuota ketinta gydyti; SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu; n = tiriamųjų, kuriems nustatyti reiškiniai, skaičius; N = tiriamųjų skaičius mITT populiacijoje; PE = plaučių embolija; VTR = venų tromboembolijos reiškiniai.

- ^a Pagrindinė vertinamoji baigtis yra patvirtinta simptominė pasikartojanti VTE (t. y., GVT, nemirtinos PE ir mirtinos PE bendra vertinamoji baigtis).
- ^b SR, dvipusis PI yra paremti Kokso proporcingos rizikos regresijos modeliu, įskaitant gydymą ir šiuos atsitiktinių imčių stratifikavimo veiksnius kaip kovariantus: diagnozės pateikimą (PE su GVT ar be jos, tik GVT), pradinį rizikos veiksnius (laikinus veiksnius, visus kitus) ir būtinybę vartoti 30 mg edoksabano / edoksabano placebo dozę atsitiktinių imčių metu (taip / ne).
- ^c P vertė nurodyta iš anksto apibrėžtai 1,5 ne mažesnio veiksmingumo ribai.

Iš tiriamųjų, kuriems dozė buvo sumažinta iki 30 mg (visų pirma dėl mažo kūno svorio arba inkstų veiklos), 15 (2,1 %) edoksabaną ir 22 (3,1 %) varfariną vartojusiems tiriamiesiems pasikartojė VTE [SR (95 % PI): 0,69 (0,36, 1,34)].

Antrinė bendroji pasikartojančios VTE ir mirtingumo dėl visų priežasčių vertinamoji baigtis nustatyta 138 tiriamiesiems (3,4 %) edoksabaną vartojusioje grupėje ir 158 tiriamiesiems (3,9 %) varfariną vartojusioje grupėje [SR (95 % PI): 0,87 (0,70, 1,10)].

Mirtingumo dėl visų priežasčių (patvirtintų mirčių) rezultatai tyrimo Hokusai-VTE metu buvo 136 (3,3 %) tiriamiesiems, vartojusiems 60 mg edoksabano (sumažintą 30 mg dozę), palyginti su 130 (3,2 %) vartojusiems varfariną.

Iš anksto apibūdintų PE tiriamųjų pogrupių analizėje atitinkamai 447 (30,6 %) ir 483 (32,2 %) edoksabanu ir varfarinu gydytiems tiriamiesiems nustatyta PE ir NT-proBNP \geq 500 pg/ml. Pagrindinis veiksmingumo rezultatas nustatytas atitinkamai 14 (3,1 %) ir 30 (6,2 %) edoksabanu ir varfarinu gydytiems tiriamiesiems [SR (95 % PI): 0,50 (0,26, 0,94)].

Iš anksto apibūdintų pagrindinių pogrupių veiksmingumo rezultatai (jei reikia, sumažinus dozę), įskaitant pagal amžių, kūno svorį, lytį, inkstų funkcijos būklę, atitiko pagrindinius veiksmingumo rezultatus bendrojoje populiacijoje, tirtose tyrimo metu.

Saugumas pacientams, kuriems yra VTE (GVT ir PE) tyrimo Hokusai-VTE metu

Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis buvo kliniškai reikšmingas kraujavimas (didysis arba kliniškai reikšmingas ne didysis).

11 lentelėje apibendrinami patvirtinti kraujavimo reiškiniai, atliekant saugumo analizę gydymo laikotarpiu.

Labai sumažėjo rizika edoksabano naudai, palyginti su varfarinu, vertinant pagrindinę kliniškai reikšmingo kraujavimo saugumo vertinamąją baigtį, t. y., didžiojo kraujavimo ar kliniškai reikšmingo ne didžiojo kraujavimo (KRND) derinį, kuris pasireiškė 349 iš 4 118 tiriamųjų (8,5 %) edoksabano grupėje ir 423 iš 4 122 tiriamųjų (10,3%) varfarino grupėje [SR (95 % PI): 0,81 (0,71, 0,94); $p = 0,004$, vertinant didesnę veiksmingumą].

11 lentelė. Kraujavimo reiškiniai tyrimo Hokusai-VTE metu – saugumo analizė gydymo laikotarpiu^a

	60 mg edoksabano (sumažinta 30 mg dozė) (N = 4 118)	Varfarinas (N = 4 122)
Kliniškai reikšmingas kraujavimas (didysis ir KRND)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
SR (95 % PI)	0,81 (0,71, 0,94)	
p vertė	0,004 (vertinant didesnę veiksmingumą)	
Didysis kraujavimas n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
SR (95 % PI)	0.84 (0,59, 1,21)	
Mirtinas IKK	0	6 (0,1)
Nemirtinas IKK	5 (0,1)	12 (0,3)
KRND kraujavimas		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
SR (95 % PI)	0,80 (0,68, 0,93)	
Visas kraujavimas		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
SR (95 % PI)	0,82 (0,75, 0,90)	

Santrumpos: IKK = intrakranijinis kraujavimas, SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu; PI = pasikliautinis intervalas; N = tiriamųjų skaičius saugumo populiacijoje; n = reiškinų skaičius; KRND = kliniškai reikšmingas ne didysis

^a Gydymo laikotarpis: laikas nuo pirmosios tiriamojo vaisto dozės iki paskutinės dozės plius 3 dienos.

^b Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis: kliniškai reikšmingas kraujavimas (didžiojo ir kliniškai reikšmingo ne didžiojo kraujavimo derinys)

Pogrūpių analizėse tiriamiesiems, kuriems dozė buvo sumažinta iki 30 mg tyrimo Hokusai-VTE metu dėl ≤ 60 kg kūno svorio, vidutinio sunkumo inkstų sutrikimo arba kartu vartojamų P-gp inhibitorių, 58 (7,9 %) sumažintą 30 mg edoksabano dozę vartojusiems tiriamiesiems ir 92 (12,8 %) varfariną vartojusiems tiriamiesiems pasireiškė didžiojo kraujavimo arba KRND reiškinys [SR (95 %): 0,62 (0,44, 0,86)].

Tyrimo Hokusai-VTE metu grynųjų klinikinių rezultatų (pasikartojančios VTE, didžiojo kraujavimo arba mirtinumų dėl visų priežasčių; mITT populiacija, visas tyrimo laikotarpis) SR (95 % PI) buvo 1,00 (0,85, 1,18), kai edoksabanas buvo lyginamas su varfarinu.

Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Buvo atliktas daugiacentris, perspektyvinis, atsitiktinių imčių, atvirasis tyrimas su dvigubai koduotu vertinamųjų baigčių įvertinimu (ENSURE-AF), kurio metu atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti 2 199 tiriamieji (anksčiau negydyti geriamaisiais antikoagulantais ir anksčiau jais gydyti), kuriems nustatytas su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas ir numatyta atlikti kardioversiją, siekiant palyginti 60 mg edoksabano kartą per parą poveikį su enoksaparino / varfarino vartojimu, kad būtų išlaikomas tarptautinis normalizuotas santykis (TNR) 2,0-3,0 ribose (atsitiktinių imčių būdu pacientai buvo suskirstyti santykiu 1:1); varfarino vidutinis TTR buvo 70,8 %. Iš viso 2 149 tiriamieji buvo gydomi edoksabanu (N = 1 067) arba enoksaparino / varfarinu (N = 1 082). Tiriamieji gydymo edoksabanu grupėje vartojo 30 mg kartą per parą dozę, jei buvo vienas arba keli iš šių klinikinių veiksnių: vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (K_{Cr} 30–50 ml/min.), mažas kūno svoris (≤ 60 kg)

arba kartu vartojami specifiniai P-gp inhibitoriai. Daugumai tiriamųjų edoksabano ir varfarino grupėse buvo atlikta kardioversija (atitinkamai 83,7 % ir 78,9 %) arba jiems įvyko autokonversija (atitinkamai 6,6 % ir 8,6 %). Buvo atliekama TEE kontroliuojama (per 3 dienas nuo pradžios) arba įprastinė kardioversija (po to, kai bent 21 dieną buvo skiriamas gydymas). Po kardioversijos tiriamieji toliau buvo gydomi 28 dienas.

Pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį sudarė jungtinis mirtingumo dėl bet kokio insulto, SER, MI ir ŠKL rodiklis. Iš viso nustatyti 5 (0,5 %, 95 % PI 0,15 %–1,06 %) reiškiniai tiriamiesiems edoksabano vartojusiųjų grupėje (N = 1 095) ir 11 (1,0 %, 95 % PI 0,50 %–1,78 %) reiškiniai varfarino grupėje (N = 1 104); šansų santykis 0,46 (95 % PI 0,12–1,43); ITT analizei naudoti duomenys, kai viso tyrimo laikotarpio vidutinė trukmė buvo 66 dienos.

Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis buvo didysis ir KRND kraujavimas. Iš viso nustatyta 16 (1,5 %, 95 % PI 0,86 %–2,42 %) reiškiniai tiriamiesiems edoksabano (N = 1 067) vartojusiųjų grupėje ir 11 (1,0 %, 95 % PI 0,51 %–1,81 %) reiškiniai varfarino (N = 1 082) grupėje; šansų santykis 1,48 (95 % PI 0,64–3,55); saugumo analizė atlikta gydymo laikotarpiu.

Šis žvalgomas tyrimas parodė nedidelius didžiojo ir KRND kraujavimo bei tromboembolijos dažnio rodiklius abiejose tiriamosiose grupėse kardioversijos kontekste.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti edoksabano tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis arterinės trombozės profilaktikai, tromboembolijos gydymui ir tromboembolijos profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Absorbuojamo edoksabano didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 1–2 valandas. Absoliutusias biologinis prieinamumas yra maždaug 62 %. Maistas įvairiai didina didžiausią ekspoziciją, tačiau bendrai ekspozicijai turi minimalų poveikį. Tyrimų ENGAGE AF-TIMI 48 ir Hokusai-VTE metu edoksabanas buvo vartojamas valgio ir ne valgio metu. Edoksabanas blogai tirpsta esant 6,0 ar didesniai pH. Tuo pat metu vartojant protonų siurblio inhibitorius, reikšmingo poveikio edoksabano ekspozicijai nenustatyta.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymas yra dvifazis. Vidutinis pasiskirstymo tūris yra 107 (19,9) l (SN).

In vitro junginysis su plazmos baltymais sudaro maždaug 55 %. Vartojant kartą per parą, kliniškai reikšmingo edoksabano kaupimosi nenustatyta (kaupimosi santykis yra 1,14). Pastovi koncentracija pasiekama per 3 dienas.

Biotransformacija

Nepakitęs edoksabanas yra vyraujanti forma plazmoje. Edoksabanas metabolizuojamas veikiant hidrolizei (karboksilesterazei 1), konjugacijai arba oksidacijai, sąlygojami CYP3A4/5 (< 10 %). Edoksabanas turi tris aktyvius metabolitus. Vyraujantis metabolitas (M-4), susidaręs veikiant hidrolizei, yra aktyvus ir pasiekia mažiau nei 10 % pirminio junginio ekspozicijos sveikiems tiriamiesiems. Kitų metabolitų ekspozicija sudaro mažiau nei 5 %. Edoksabanas yra eflukso nešiklio P-glikoproteino (P-gp) substratas, tačiau nėra absorbcijos nešiklių, pvz., organinių anijonų nešiklio polipeptido OATP1B1, organinių anijonų nešiklių OAT1 ar OAT3 arba organinių katijonų nešiklio OCT2, substratas. Jo aktyvus metabolitas yra OATP1B1 substratas.

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems apskaičiuotas 22 (± 3) l/h bendras klirensas; 50 % pašalinama per inkstus (11 l/h). Inkstų klirensas sudaro apie 35 % vartotos dozės. Metabolizmas ir išsiskyrimas su tulžimi / per žarnyną sudaro likusią klirenso dalį. Vartojant per burną, $t_{1/2}$ yra 10–14 valandų.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Edoksabanui būdinga maždaug dozei proporcinga farmakokinetika, sveikiems tiriamiesiems vartojant nuo 15 mg iki 60 mg.

Tam tikros pacientų grupės

Senyvi žmonės

Pagrindinio III fazės VNPV tyrimo (ENGAGE AF-TIMI 48) populiacijos farmakokinetikos analizėje, atsižvelgus į inkstų veiklą ir kūno svorį, amžius neturėjo papildomo kliniškai reikšmingo poveikio edoksabano farmakokinetikai.

Lytis

III fazės VNPV tyrimo (ENGAGE AF-TIMI 48) populiacijos farmakokinetikos analizėje, atsižvelgus į kūno svorį, lytis neturėjo papildomo kliniškai reikšmingo poveikio edoksabano farmakokinetikai.

Etninė kilmė

Tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 populiacijos farmakokinetikos analizėje didžiausia ir bendra ekspozicija pacientams azijiečiams ir ne azijiečiams buvo panaši.

Inkstų sutrikimas

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas nesunkus (KrKl > 50-80 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl 30-50 ml/min.) ir sunkus (KrKl < 30 ml/min., bet netaikoma dializė) inkstų sutrikimas, AUC plazmoje padidėjo atitinkamai 32 %, 74 % ir 72 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla buvo normali. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, pakinta metabolitų savybės ir susidaro daugiau aktyvių metabolitų.

Edoksabano koncentracija plazmoje tiesiškai koreliuoja su antifaktoriaus Xa aktyvumu, nepriklausomai nuo inkstų funkcijos.

Tiriamiesiems, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kuriems buvo taikoma peritoninė dializė, bendra ekspozicija buvo 93 % didesnė nei sveikiems tiriamiesiems.

Populiacijos farmakokinetikos modeliavimas rodo, kad pacientams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas (KrKl 15-29 ml/min.), ekspozicija yra maždaug du kartus didesnė nei pacientams, kurių inkstų veikla buvo normali.

Antifaktoriaus Xa aktyvumas pagal KrKl kategoriją

Toliau 12 lentelėje rodomas edoksabano aktyvumas prieš Xa faktorių pagal KrKl kategoriją kiekvienai indikacijai.

12 lentelė. Edoksabano aktyvumas prieš FXa pagal kreatinino klirensą

Edoksabano dozė	KrKl (ml/min.)	Edoksabano aktyvumas prieš FXa po dozės vartojimo (TV/ml) ¹	Edoksabano aktyvumas prieš FXa prieš dozės vartojimą (TV/ml) ²
Mediana [2,5-97,5 % intervalas]			
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika: VNPV			
30 mg kartą per parą	nuo ≥ 30 iki ≤ 50	2,92 [0,33-5,88]	0,53 [0,11-2,06]
60 mg kartą per parą*	nuo > 50 iki ≤ 70	4,52 [0,38-7,64]	0,83 [0,16-2,61]
	nuo > 70 iki ≤ 90	4,12 [0,19-7,55]	0,68 [0,05-2,33]
	nuo > 90 iki ≤ 110	3,82 [0,36-7,39]	0,60 [0,14-3,57]
	nuo > 110 iki ≤ 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]
GVT gydymas, PE gydymas bei pasikartojančios GVT ir PE (VTE) profilaktika			
30 mg kartą per parą	nuo ≥ 30 iki ≤ 50	2,21 [0,14-4,47]	0,22 [0,00-1,09]
60 mg kartą per parą*	nuo > 50 iki ≤ 70	3,42 [0,19-6,13]	0,34 [0,00-3,10]
	nuo > 70 iki ≤ 90	2,97 [0,24-5,82]	0,24 [0,00-1,77]
	nuo > 90 iki ≤ 110	2,82 [0,14-5,31]	0,20 [0,00-2,52]
	nuo > 110 iki ≤ 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]

*Dozės mažinimas iki 30 mg esant mažam, ≤ 60 kg kūno svoriui arba kartu vartojant P-glikoproteino (P-gp) inhibitorius

¹ Po dozės vartojimo atitinka C_{max} (mėginiai po dozės vartojimo buvo imami praėjus 1-3 valandoms po edoksabano vartojimo)

² Iki dozės vartojimo atitinka C_{min}

Nors įprastinėmis sąlygomis edoksabano koncentracijos stebėti nereikia, ypatingais atvejais, kai žinant edoksabano ekspoziciją būtų lengviau priimti klinikinį sprendimą, pvz., perdozavus ir skubios chirurginės operacijos atveju, antikoaguliacinį poveikį galima kiekybiškai įvertinti atlikus kalibruotą antifaktoriaus Xa tyrimą (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Hemodializė

4 valandų hemodializės seansas sumažino bendrą edoksabano ekspoziciją mažiau nei 9 %.

Kepenų sutrikimas

Pacientams, kuriems nustatytas nesunkus arba vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, nustatyta panaši farmakokinetika ir farmakodinamika kaip jų atitinkamai sveikų tiriamųjų kontrolinei grupei.

Edoksabano vartojimas pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų sutrikimas, neištirtas (žr. 4.2 skyrių).

Kūno svoris

VNPV tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 populiacijos farmakokinetikos analizėje C_{max} ir AUC pacientams, kurių kūno svorio mediana buvo maža (55 kg), padidėjo atitinkamai 40 % ir 13 %, palyginti su pacientais, kurių kūno svorio mediana buvo didelė (84 kg). III fazės klinikinių tyrimų (VNPV ir VTE indikacijoms) metu pacientams, kurių kūno svoris buvo ≤ 60 kg, buvo 50 % sumažinta edoksabano dozė ir veiksmingumas buvo panašus bei kraujavimas mažesnis nei gydytiems varfarinu.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

PL, TNS, aDTL ir antifaktorius Xa tiesiškai koreliuoja su edoksabano koncentracija.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo arba fototoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Duodant didesnes edoksabano dozes žiurkėms ir triušiams, nustatytas kraujavimas iš makšties, tačiau poveikio tėvų žiurkių reprodukcijai neturėjo.

Poveikio žiurkių patelių ir patinų vaisingumui nenustatyta.

Atliekant poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimus, triušiams nustatytas padidėjęs tulžies pūslės pakitimų dažnis, duodant 200 mg/kg dozes, kurios maždaug 65 kartus viršija maksimalią žmogui rekomenduojamą 60 mg per parą dozę (MŽRD), remiantis bendru kūno paviršiaus plotu mg/m^2 . Atitinkamai žiurkėms duodant 300 mg/kg per parą dozes (maždaug 49 kartus viršijančias MŽRD) ir triušiams duodant 200 mg/kg per parą dozes (maždaug 65 kartus viršijančias MŽRD), nustatytas padidėjęs vaisiaus žūtis po implantacijos dažnis.

Edoksabanas išsiskiria į žندانčių žiurkių pieną.

Poveikio aplinkai vertinimas (PAV)

Veiklioji medžiaga edoksabano tosilatas išlieka aplinkoje (nurodymai, kaip tvarkyti atliekas, pateikiami 6.6 skyriuje).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:

Manitolis (E421)
Pregelifikuotas krakmolos
Krospovidonas
Hidroksiopropilceliuliozė
Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė:

Hipromeliozė (E464)
Makrogolis 8000
Titano dioksidas (E171)
Talkas
Karnaubo vaškas
15 mg ir 60 mg plėvelė dengtos tabletės: geltonasis geležies oksidas (E172)
15 mg ir 30 mg plėvelė dengtos tabletės: raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

15 mg plėvele dengtos tabletės:

PVC / aliuminio lizdinės plokštelės. Dėžutės su 10 plėvele dengtų tablečių.

PVC / aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės su 10 x 1 plėvele dengtų tablečių.

30 mg ir 60 mg plėvele dengtos tabletės:

PVC / aliuminio lizdinės plokštelės. Dėžutės su 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 plėvele dengtų tablečių.

PVC / aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės su 10 x 1, 50 x 1 ir 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 Munich

Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

15 mg plėvele dengtos tabletės: EU/1/15/993/001, EU/1/15/993/016

30 mg plėvele dengtos tabletės: EU/1/15/993/002, EU/1/15/993/004-015

60 mg plėvele dengtos tabletės: EU/1/15/993/003, EU/1/15/993/017-028

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. birželio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Lixiana į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti švietimo programos turinį ir formatą, įskaitant visuomenės informavimo, platinimo metodus ir visus kitus programos aspektus, su nacionaline kompetentinga institucija.

Švietimo programos tikslas – sumažinti Lixiana gydomiems pacientams sunkaus kraujavimo ar hemoragijos riziką, užtikrinant gydytojų informavimą ir pateikiant jiems rekomendacijas dėl tinkamos pacientų atrankos, tinkamo dozavimo ir rizikos mažinimo.

Šia programa taip pat siekiama užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai, ketinantys skirti Lixiana, žinotų apie Paciento atmintinę ir kad reikia šią kortelę pateikti visiems Lixiana gydomiems pacientams ir kartu ją peržiūrėti.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkoje tiekiamas Lixiana, visiems sveikatos priežiūros specialistams, ketinantiems skirti Lixiana, būtų pateikiama ši šviečiamoji medžiaga:

- Preparato charakteristikų santrauka

- Vaisto skyrimo rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams
- Paciento atmintinė

Vaisto skyrimo rekomendacijose sveikatos priežiūros specialistams turi būti ši pagrindinė informacija:

- Reikiama informacija apie kraujavimo riziką
- Informacija apie populiaciją, kuriai gali būti padidėjusi kraujavimo rizika
- Kontraindikacijos
- Rekomendacijos dėl dozės koregavimo didelės rizikos populiacijoms, įskaitant pacientus, kurių inkstų ar kepenų veikla sutrikusi, kurių mažas kūno svoris ir kurie kartu vartoja kai kuriuos P-gp inhibitorius
- Rekomendacijos dėl gydymo Lixiana keitimo kitais vaistiniais preparatais arba atvirkščiai
- Rekomendacijos dėl operacijos ar invazinės procedūros ir laikinas vartojimo nutraukimas
- Perdozavimo ir hemoragijos gydymas
- Krešėjimo tyrimų naudojimas ir jų rezultatų aiškinimas
- Nurodoma, kad visiems pacientams turi būti pateikiama Paciento atmintinė ir paaiškinama:
 - Kraujavimo požymiai ar simptomai ir kada reikia kreiptis pagalbos į sveikatos priežiūros teikėją
 - Būtinybė laikytis gydymo reikalavimų
 - Būtinybė visada su savimi nešiotis Paciento atmintinę
 - Būtinybė informuoti sveikatos priežiūros specialistus, jeigu jiems reikia atlikti bet kokią operaciją ar invazinę procedūrą, kad jie vartoja Lixiana

Paciento atmintinėje turi būti ši pagrindinė informacija:

- Kraujavimo požymiai ar simptomai ir kada reikia kreiptis pagalbos
- Būtinybė laikytis gydymo reikalavimų
- Būtinybė visada su savimi nešiotis Paciento atmintinę
- Būtinybė informuoti sveikatos priežiūros specialistus, jeigu jiems reikia atlikti bet kokią operaciją ar invazinę procedūrą, kad jie vartoja Lixiana

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**15 MG IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lixiana 15 mg plėvele dengtos tabletės
edoksabanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg edoksabano (tosilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 plėvele dengtų tablečių
10 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/993/001 10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/016 10 x 1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lixiana 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

Ant vidinio dėžutės dangtelio gali būti išspausdintas QR kodas ir toliau nurodytas tekstas:

Lixiana reikia vartoti kartą per parą, rekomenduojama vartoti kasdien tuo pačiu metu

Vartokite taip, kaip rekomendavo gydytojas:

Ryte Vidurdienį Arba vakare

Daugiau informacijos pateikiama:

www.dspatient.eu

Arba nuskenukite QR kodą savo išmaniuoju telefonu:

Reikia įtraukti QR kodą

Tai yra paskutinės likusios Jūsų tabletės.
Kreipkitės į gydytoją dėl naujo Lixiana recepto.
Nustoti vartoti Lixiana galima tik, jeigu taip nurodė gydytojas.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

15 MG 10 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lixiana 15 mg plėvele dengtos tabletės
edoksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Daiichi-Sankyo (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

15 MG DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (10 x 1 TABLEČIŲ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lixiana 15 mg plėvele dengtos tabletės
edoksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Daiichi-Sankyo (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

30 MG IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lixiana 30 mg plėvele dengtos tabletės
edoksabanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg edoksabano (tosilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių
10 x 1 plėvele dengtų tablečių
50 x 1 plėvele dengtų tablečių
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/993/002 10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/004 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/005 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/993/006 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/007 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/993/008 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/009 84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/993/010 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/011 98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/993/012 100 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/013 10 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/014 50 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/015 100 x 1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lixiana 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

Ant vidinio dėžutės dangtelio gali būti išspausdintas QR kodas ir toliau nurodytas tekstas:

Lixiana reikia vartoti kartą per parą, rekomenduojama vartoti kasdien tuo pačiu metu

Vartokite taip, kaip rekomendavo gydytojas:

Ryte Vidurdienį Arba vakare

Daugiau informacijos pateikiama:

www.dspatient.eu

Arba nuskenуйте QR kodą savo išmaniuoju telefonu:

Reikia įtraukti QR kodą

Tai yra paskutinės likusios Jūsų tabletės.
Kreipkitės į gydytoją dėl naujo Lixiana recepto.
Nustoti vartoti Lixiana galima tik, jeigu taip nurodė gydytojas.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

30 MG 10 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lixiana 30 mg plėvele dengtos tabletės
edoksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Daiichi-Sankyo (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

30 MG 14 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lixiana 30 mg plėvele dengtos tabletės
edoksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Daiichi-Sankyo (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

P., A., T., K., Pn., Š., S.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

30 MG DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (10 x 1 TABLEČIŲ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lixiana 30 mg plėvele dengtos tabletės
edoksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Daiichi-Sankyo (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

60 MG IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lixiana 60 mg plėvele dengtos tabletės
edoksabanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg edoksabano (tosilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių
10 x 1 plėvele dengtų tablečių
50 x 1 plėvele dengtų tablečių
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/993/003	10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/017	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/018	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/993/019	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/020	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/993/021	60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/022	84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/993/023	90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/024	98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/15/993/025	100 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/026	10 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/027	50 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/993/028	100 x 1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lixiana 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

Ant vidinio dėžutės dangtelio gali būti išspausdintas QR kodas ir toliau nurodytas tekstas:

Lixiana reikia vartoti kartą per parą, rekomenduojama vartoti kasdien tuo pačiu metu

Vartokite taip, kaip rekomendavo gydytojas:

Ryte Vidurdienį Arba vakare

Daugiau informacijos pateikiama:

www.dspatient.eu

Arba nuskenуйте QR kodą savo išmaniuoju telefonu:

Reikia įtraukti QR kodą

Tai yra paskutinės likusios Jūsų tabletės.
Kreipkitės į gydytoją dėl naujo Lixiana recepto.
Nustoti vartoti Lixiana galima tik, jeigu taip nurodė gydytojas.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

60 MG 10 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lixiana 60 mg plėvele dengtos tabletės
edoksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Daiichi-Sankyo (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

60 MG 14 PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lixiana 60 mg plėvele dengtos tabletės
edoksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Daiichi-Sankyo (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

P., A., T., K., Pn., Š., S.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

60 MG DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (10 x 1 TABLEČIŲ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lixiana 60 mg plėvele dengtos tabletės
edoksabanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Daiichi-Sankyo (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

PACIENTO ATMINTINĖ

PACIENTO ATMINTINĖ

Lixiana

plėvele dengtos tabletės
edoksabanas

Visada turėkite šią atmintinę su savimi.

Pateikite ją savo sveikatos priežiūros specialistui, vaistininkui, chirurgui arba odontologui prieš taikant bet kokią medicininį gydymą ar intervenciją.

PACIENTO INFORMACIJA

Paciento vardas, pavardė:

Gimimo data:

Prireikus neatidėliotinos pagalbos, prašome kreiptis:

Vardas, pavardė:

Tel. Nr.:

GYDYMO INFORMACIJA

(Pildo gydytojas)

Lixiana skirtas vartoti kartą per parą po mg

Gydymas pradėtas: / (MMMM-mm)

Kraujo tipas:

Kiti vaistai / sąlygos:

PREPARATĄ SKIRIANČIO ASMENS INFORMACIJA

Prireikus daugiau informacijos arba neatidėliotinos pagalbos, prašome kreiptis:

Gydytojo vardas, pavardė:

Tel. Nr., antspaudas:

Gydytojo parašas:

INFORMACIJA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS

- Lixiana yra geriamasis antikoaguliantas, Xa faktoriaus inhibitorius.
- Kai reikalinga invazinė procedūra, reikia nutraukti Lixiana vartojimą iki procedūros likus mažiausiai 24 valandoms ir imtis atitinkamų atsargumo priemonių.
- Lixiana gali padidinti kraujavimo riziką. Esant kliniškai reikšmingam kraujavimui, nedelsdami nutraukite gydymą.

- Krešėjimo tyrimai, pvz., TNS, protrombino laikas (PL) arba aktyvintas dalinis tromboplastino laikas (aDTL), nėra tinkama Lixiana poveikio vertinimo priemonė. Tačiau kalibruotas antifaktoriaus Xa aktyvumo tyrimas gali padėti priimti klinikinius sprendimus.

Daugiau informacijos pateikiama preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Daiichi Sankyo [LOGOTIPAS]

APIE JŪSŲ GYDYMĄ

Jums buvo skirtas antikoaguliantas Lixiana, kuris skystina kraują ir padeda išvengti kraujo krešulių. Svarbu, kad vartotumėte vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas.

- Jeigu praleidote dozę, pavartokite ją nedelsiant, kitą dieną toliau vartokite preparatą kaip paprastai; tą pačią dieną nevartokite dvigubos skirtos dozės.
- Nepradėkite vartoti kitų vaistų (įskaitant parduodamus be recepto), nepasitarę su gydytoju.
- Nenustokite vartoti Lixiana nepasitarę su gydytoju, nes tai gali padidinti kraujo krešulio susidarymo riziką.
- Prašome perskaityti paciento informacinį lapelį, pateikiamą kiekvienoje Lixiana pakuotėje.

KADA REIKIA KREIPTIS MEDICININĖS PAGALBOS

KRAUJAVIMO RIZIKA

Vartojant antikoaguliantą, pvz., Lixiana, gali padidėti kraujavimo rizika. Todėl svarbu žinoti galimus kraujavimo požymius bei simptomus ir **nedelsiant** kreiptis į gydytoją, jeigu pasireiškė bent viena iš šių būklių:

- kraujosruvos arba kraujavimas po oda;
- kraujas šlapime;
- kosėjimas krauju;
- vėmimas krauju arba turiniu, kuris atrodo kaip malta kava;
- kraujavimas iš nosies arba pjautinės žaizdos, kurių kraujavimo ilgai nepavyksta sustabdyti;
- dervos spalvos išmatos;
- galvos sukimasis arba staigus galvos skausmas;
- nepaaiškinamas nuovargis;
- nenormalus kraujavimas iš makšties, įskaitant gausesnę ar ilgesnę kraujavimą menstruacijų metu.

Jeigu Jums pasireiškė bet kokių neįprastų simptomų, kreipkitės į gydytoją.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Lixiana 15 mg plėvele dengtos tabletės

Lixiana 30 mg plėvele dengtos tabletės

Lixiana 60 mg plėvele dengtos tabletės

Edoksabanas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikta Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lixiana ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lixiana
3. Kaip vartoti Lixiana
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lixiana
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lixiana ir kam jis vartojamas

Lixiana sudėtyje yra veikliosios medžiagos edoksabano, kuri priklauso antikoaguliantais vadinamų vaistų grupei. Šis vaistas blokuoja Xa faktoriaus, kuris yra svarbus kraujo krešėjimo veiksnys, aktyvumą ir tokiu būdu padeda apsisaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo.

Lixiana vartojamas suaugusiesiems:

- **kad nesusiformuotų kraujo krešuliai smegenyse (insulto) ir kitų kūno vietų kraujagyslėse profilaktikai**, jeigu Jums yra nereguliarus širdies ritmo forma, vadinama su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, ir bent vienas papildomas rizikos veiksnys;
- **kraujo krešuliams kojų venose (giliųjų venų trombozei) bei plaučių kraujagyslėse (plaučių embolijai) gydyti ir apsaugoti, kad vėl nesusidarytų kraujo krešulių** kojose ir (arba) plaučiuose.

2. Kas žinotina prieš vartojant Lixiana

Lixiana vartoti negalima:

- jeigu yra alergija edoksabanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu stipriai kraujuojate;
- jeigu Jums yra liga arba būklė, dėl kurios padidėja stipraus kraujavimo rizika (pvz., skrandžio opa, galvos smegenų pažeidimas arba kraujavimas į smegenis arba neseniai atlikta chirurginė smegenų arba akių operacija);
- jeigu vartojate kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (pvz., varfarino, dabigatrano, rivaroksabano, apiksabano arba heparino), išskyrus atvejus, kai keičiamas nuo kraujo krešulių apsaugantis gydymas arba kai per venos ar arterijos kateterį Jums leidžiama heparino, kad šis kateteris išliktų pralaidus;
- jeigu sergate kepenų liga ir todėl gali būti padidėjusi kraujavimo rizika;
- jeigu Jums yra nekontroliuojamas didelis kraujospūdis;
- jeigu esate nėščia arba žindote.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Lixiana,

- jeigu Jums yra padidėjusi kraujavimo rizika, kuri galima, jeigu Jums yra bent viena iš šių būklių:
 - galutinės stadijos inkstų liga arba jeigu Jums taikoma dializė;
 - sunki kepenų liga;
 - kraujavimo sutrikimai;
 - akių dugno kraujagyslių sutrikimas (retinopatija);
 - neseniai pasireiškęs kraujavimas į smegenis (intrakranijinis arba intracerebrinis kraujavimas);
 - smegenų arba stuburo kraujagyslių sutrikimai;
- jeigu Jums įstatytas mechaninis širdies vožtuvas.

Lixiana 15 mg reikia vartoti tik tada, kai keičiamas gydymas Lixiana 30 mg gydymu vitamino K antagonistu (pvz., varfarinu) (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Lixiana“).

Vartojant Lixiana, atsargumo priemonių reikia, jeigu:

Jeigu žinote, kad sergate liga, vadinama antifosfolipidiniu sindromu (imuninės sistemos sutrikimas, dėl kurio padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika), pasakykite apie tai savo gydytojui, kuris nuspręs, ar reikės keisti jums taikomą gydymą.

Jeigu Jums reikia atlikti operaciją

Labai svarbu Lixiana vartoti prieš ir po operacijos, tiksliai tuo laiku, kaip pasakė Jūsų gydytojas. Jei įmanoma, Lixiana vartojimą reikia nutraukti likus mažiausiai 24 valandoms iki operacijos. Gydytojas nustatys, kada vėl reikia pradėti vartoti Lixiana.

Vaikams ir paaugliams

Lixiana nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams. Informacijos apie vaisto vartojimą vaikams ir paaugliams nėra.

Kiti vaistai ir Lixiana

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jei vartojate:

- kai kurių vaistų nuo grybelinės infekcijos (pvz., ketokonazolo);
- vaistų nuo širdies ritmo sutrikimo (pvz., dronedarono, chinidino, verapamilio);

- kitų vaistų, skirtų kraujo krešėjimui mažinti (pvz., heparino, klopidogrelio ar vitamino K antagonistų, tokių kaip varfarinas, acenokumarolis, fenprokumonas arba dabigatranas, rivaroksabanas, apiksabanas);
- antibiotikų (pvz., eritromicino);
- vaistų, skirtų organo atmetimui po transplantacijos išvengti (pvz., ciklosporino);
- vaistų nuo uždegimo ir skausmą malšinančių vaistų (pvz., naprokseno arba acetilsalicilo rūgšties);
- antidepresantų, vadinamų selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais arba serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais.

Prieš pradėdami vartoti Lixiana, pasakykite gydytojui, nes šie vaistai gali didinti Lixiana poveikį ir nepageidaujamo kraujavimo tikimybę. Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums Lixiana ir ar Jus stebėti.

Jei vartojate:

- kai kurių vaistų nuo epilepsijos (pvz., fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio);
- jonažolės, augalinio vaisto, vartojamo nerimui ar lengvai depresijai gydyti;
- rifampicino, antibiotiko.

Jeigu bet kuris iš prieš tai išvardintų teiginių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Lixiana, pasakykite gydytojui, nes Lixiana veiksmingumas gali sumažėti. Jūsų gydytojas nuspręs, ar skirti Jums šį vaistą ir ar Jus stebėti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, Lixiana vartoti negalima. Jeigu yra galimybė, kad galite pastoti, gydymo Lixiana metu reikia naudoti patikimas kontracepcijos priemones. Jeigu gydymo Lixiana metu pastojote, nedelsdama pasakykite gydytojui, kuris nuspręs, kaip Jus reikia gydyti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Lixiana gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

3. Kaip vartoti Lixiana

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

Rekomenduojama dozė yra viena **60 mg** tabletė kartą per parą.

- **Jeigu Jūsų inkstų veikla sutrikusi**, gydytojas gali sumažinti dozę iki vienos **30 mg** tabletės kartą per parą.
- **Jeigu Jūsų kūno svoris yra 60 kg arba mažesnis**, rekomenduojama dozė yra viena **30 mg** tabletė kartą per parą.
- **Jeigu gydytojas skyrė vaistų, kurie yra P-gp inhibitoriai:** ciklosporiną, dronedaroną, eritromiciną ar ketokonazolą, rekomenduojama dozė yra viena **30 mg** tabletė kartą per parą.

Kaip vartoti tabletes

Prarykite visą tabletę, pageidautina, užgerdami vandeniu.

Lixiana galima vartoti valgio arba ne valgio metu.

Gydytojas gali pakeisti Jūsų gydymą antikoagulantais, kaip nurodyta toliau.

Gydymo vitamino K antagonistais (pvz., varfarinu) keitimas gydymu Lixiana

Nustokite vartoti vitamino K antagonistą (pvz., varfariną). Gydytojas turi atlikti kraujo tyrimus ir nurodys Jums, kada pradėti vartoti Lixiana.

Gydymo ne VKA geriamaisiais antikoaguliantais (dabigatranu, rivaroksabanu ar apiksabanu) keitimas gydymu Lixiana

Nustokite vartoti ankstesnius vaistus (pvz., dabigatraną, rivaroksabaną ar apiksabaną) ir pradėkite vartoti Lixiana kitos pagal grafiką numatytos dozės vartojimo metu.

Gydymo parenteriniais antikoaguliantais (pvz., heparinu) keitimas gydymu Lixiana

Nustokite vartoti antikoaguliantą (pvz., hepariną) ir pradėkite vartoti Lixiana kitos pagal grafiką antikoagulianto dozės vartojimo metu.

Gydymo Lixiana keitimas gydymu vitamino K antagonistais (pvz., varfarinu)

Jeigu šiuo metu vartojate 60 mg Lixiana:

Gydytojas nurodys Jums sumažinti Jūsų Lixiana dozę iki vienos 30 mg tabletės kartą per parą ir vartoti ją kartu su vitamino K antagonistu (pvz., varfarinu). Gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus ir nurodys Jums, kada nustoti vartoti Lixiana.

Jeigu šiuo metu vartojate 30 mg Lixiana (sumažintą dozę):

Gydytojas nurodys Jums sumažinti Jūsų Lixiana dozę iki vienos 15 mg tabletės kartą per parą ir vartoti ją kartu su vitamino K antagonistu (pvz., varfarinu). Gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus ir nurodys Jums, kada nustoti vartoti Lixiana.

Gydymo Lixiana keitimas gydymu ne VKA geriamaisiais antikoaguliantais (dabigatranu, rivaroksabanu ar apiksabanu)

Nustokite vartoti Lixiana ir pradėkite vartoti ne VKA antikoaguliantą (pvz., dabigatraną, rivaroksabaną ar apiksabaną) kitos pagal grafiką Lixiana dozės vartojimo metu.

Gydymo Lixiana keitimas gydymu parenteriniais antikoaguliantais (pvz., heparinu)

Nustokite vartoti Lixiana ir pradėkite vartoti parenterinį antikoaguliantą (pvz., hepariną) kitos pagal grafiką Lixiana dozės vartojimo metu.

Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Jeigu Jums yra sutrikęs širdies ritmas ir jį reikia atstatyti atliekant kardioversija vadinamą procedūrą, vartokite Lixiana gydytojo nurodytu metu, kad apsisaugotumėte, jog smegenų ir kitose organizmo kraujagyslėse nesusidarytų kraujo krešulių.

Ką daryti pavartojus per didelę Lixiana dozę?

Jeigu išgėrėte per daug Lixiana tablečių, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pavartojus didesnę Lixiana dozę nei rekomenduojama, Jums gali padidėti kraujavimo rizika.

Pamiršus pavartoti Lixiana

Nedelsdami išgerkite tabletę, tada kitą dieną toliau vartokite po vieną tabletę kartą per parą, kaip įprasta. Negalima tą pačią dieną vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Lixiana

Nenustokite vartoti Lixiana, nepasitarę su gydytoju, nes Lixiana gydo sunkias būkles ir padeda jų išvengti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kaip ir kiti panašūs vaistai (vaistai, mažinantys kraujo krešėjimą), Lixiana gali sukelti kraujavimą, kuris gali būti potencialiai pavojingas gyvybei. Kai kuriais atvejais kraujavimas gali nebūti akivaizdus.

Jeigu pasireiškė kraujavimo reiškinys, kuris savaime nesustoja, arba jeigu pasireiškė gausaus kraujavimo požymiai (neįprastas silpnumas, nuovargis, blyškumas, galvos svaigimas, galvos skausmas ar nepaaiškinamas patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jūsų gydytojas gali nuspręsti Jus atidžiau stebėti arba pakeisti Jūsų vartojamą vaistą.

Bendras galimo šalutinio poveikio sąrašas

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Pilvo skausmas.
- Nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai.
- Kraujavimas iš odos arba po oda.
- Anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis).
- Kraujavimas iš nosies.
- Kraujavimas iš makšties.
- Išbėrimas.
- Kraujavimas žarnoje.
- Kraujavimas iš burnos ir (arba) ryklės.
- Kraujas, aptinkamas Jūsų šlapime.
- Kraujavimas po sužalojimo (dūrio).
- Kraujavimas skrandyje.
- Svaigulys.
- Pykinimo pojūtis.
- Galvos skausmas.
- Niežulys.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Kitų tipų kraujavimas.
- Kraujavimas akyse.
- Kraujavimas iš chirurginės žaizdos po operacijos.
- Kraujas skrepliuose kosint.
- Kraujavimas smegenyse.
- Sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje (tai gali veikti krešėjimą).
- Alerginė reakcija.
- Dilgėlinė.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Kraujavimas raumenyse.
- Kraujavimas sąnariuose.
- Kraujavimas pilve.
- Kraujavimas širdyje.
- Kraujavimas kaukolės viduje.
- Kraujavimas po chirurginės procedūros.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lixiana

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir kiekvienos lizdinės plokštelės po „Tinka iki / EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lixiana sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra edoksabanas (tosilato pavidalu).
Lixiana 15 mg: kiekvienoje tabletėje yra 15 mg edoksabano (tosilato pavidalu).
Lixiana 30 mg: kiekvienoje tabletėje yra 30 mg edoksabano (tosilato pavidalu).
Lixiana 60 mg: kiekvienoje tabletėje yra 60 mg edoksabano (tosilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra
Lixiana 15 mg: tabletės branduolys: manitolis (E421), pregelifikuotas krakmolos, krosppovidonas, hidroksipropilceliuliozė, magnio stearatas (E470b).
Lixiana 30 mg: tabletės branduolys: manitolis (E421), pregelifikuotas krakmolos, krosppovidonas, hidroksipropilceliuliozė, magnio stearatas (E470b).
Lixiana 60 mg: tabletės branduolys: manitolis (E421), pregelifikuotas krakmolos, krosppovidonas, hidroksipropilceliuliozė, magnio stearatas (E470b).
- Tabletėsplėvelė:
Lixiana 15 mg: hipromeliozė (E464), makrogolis 8000, titano dioksidas (E171), talkas, karnaubo vaškas, raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172).
Lixiana 30 mg: hipromeliozė (E464), makrogolis 8000, titano dioksidas (E171), talkas, karnaubo vaškas, raudonasis geležies oksidas (E172).
Lixiana 60 mg: hipromeliozė (E464), makrogolis 8000, titano dioksidas (E171), talkas, karnaubo vaškas, geltonasis geležies oksidas (E172).

Lixiana išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lixiana 15 mg plėvele dengtos tabletės yra oranžinės, apvalios (6,7 mm skersmens), vienoje jų pusėje įspausta „DSC L15“.

Jos tiekiamos lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes, kuriose yra 10 plėvele dengtų tablečių, arba dalomosiose lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes, kuriose yra 10 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Lixiana 30 mg plėvele dengtos tabletės yra rausvos, apvalios (8,5 mm skersmens), vienoje jų pusėje įspausta „DSC L30“.

Jos tiekiamos lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes, kuriose yra 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ar 100 plėvele dengtų tablečių, arba dalomosiose lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes, kuriose yra 10 x 1, 50 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Lixiana 60 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, apvalios (10,5 mm skersmens), vienoje jų pusėje įspausta „DSC L60“.

Jos tiekiamos lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes, kuriose yra 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ar 100 plėvele dengtų tablečių, arba dalomosiose lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes, kuriose yra 10 x 1, 50 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vokietija

Gamintojas

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A

Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

България

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 4482 4000

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Eesti

Servier Laboratories OÜ

Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

España

Daiichi Sankyo España, S.A.

Tel: +34 91 539 99 11

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.

Tél: +33-(0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd

Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.

Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

Latvija

SIA Servier Latvia

Tel: +371 67502039

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"

Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A

Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888-5300

Malta

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.

Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH

Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA

Tel: +351 21 4232010

România

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenija

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: +421 (2) 58282010

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0)77 5700488

United Kingdom

Daiichi Sankyo UK Ltd

Tel: +44-(0) 800 028 5122

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama, išmaniuoju telefonu nuskenavus toliau esantį QR kodą.

Ta pati informacija taip pat pateikiama šiame tinklalapyje: www.dspatient.eu.

Reikia įtraukti QR kodą

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.