

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roteas 15 mg filmovertrukne tabletter  
Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter  
Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Roteas 15 mg filmovertrukne tabletter

Hver 15 mg filmovertrukket tablet indeholder 15 mg edoxaban (som tosilat).

Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter

Hver 30 mg filmovertrukket tablet indeholder 30 mg edoxaban (som tosilat).

Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter

Hver 60 mg filmovertrukket tablet indeholder 60 mg edoxaban (som tosilat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet

Roteas 15 mg filmovertrukne tabletter

Orange, runde filmovertrukne tabletter (6,7 mm diameter) præget med "DSC L15".

Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter

Lyserøde, runde filmovertrukne tabletter (8,5 mm diameter) præget med "DSC L30".

Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter

Gule, runde filmovertrukne tabletter (10,5 mm diameter) præget med "DSC L60".

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Roteas er indiceret til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) med en eller flere risikofaktorer, såsom kongestivt hjertesvigt, hypertension, alder  $\geq 75$  år, diabetes mellitus, tidligere apopleksi eller transitorisk iskæmisk anfald (TIA).

Roteas er indiceret til behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt til forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (se pkt. 4.4 for hæmodynamisk ustabile LE-patienter).

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

#### *Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli*

Den anbefalede dosis er 60 mg edoxaban en gang dagligt.

Behandling med edoxaban hos patienter med NVAF bør være langvarig.

#### *Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (VTE)*

Den anbefalede dosis er 60 mg edoxaban en gang dagligt efter indledende anvendelse af parenteral antikoagulation i mindst 5 dage (se pkt. 5.1). Edoxaban og indledende parenteral antikoagulation må ikke administreres samtidigt.

Behandlingsvarigheden for behandling af DVT og LE (venøs tromboemboli (VTE)), og forebyggelse af recidiverende VTE bør tilpasses individuelt efter omhyggelig afvejning af fordele ved behandling mod risikoen for blødning (se pkt. 4.4). En kort behandlingsvarighed (mindst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig operation, traume, immobilisering) og længere varighed bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

For NVAF og VTE er den anbefalede dosis 30 mg edoxaban en gang dagligt hos patienter med én eller flere af følgende kliniske faktorer:

- Moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance, CrCl) 15 - 50 ml/min.)
- Lav legemsvægt  $\leq 60$  kg
- Anvendelse sammen med følgende P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere: ciclosporin, dronedaron, erythromycin eller ketoconazol.

**Tabel 1: Sammenfatning af dosering ved NVAF og VTE (DVT og LE)**

Sammenfatning af retningslinjer for dosering		
Anbefalet dosis		60 mg edoxaban en gang dagligt
Dosisanbefaling for patienter med en eller flere af følgende kliniske faktorer:		
Nedsat nyrefunktion	<i>Moderat eller svært (CrCl 15 - 50 ml/min.)</i>	30 mg edoxaban en gang dagligt
Lav legemsvægt	$\leq 60$ kg	
P-gp-hæmmere	<i>Ciclosporin, dronedaron, erythromycin, ketoconazol</i>	

#### *Glemte dosis*

Hvis der glemmes en dosis af edoxaban, skal dosis straks tages, og den næste dag skal der fortsættes med den anbefalede indtagelse en gang dagligt. Patienten må ikke tage en dosis, der er dobbelt så stor som den ordinerede, på den samme dag som erstatning for den glemte dosis.

#### *Skift til og fra edoxaban*

Fortsat behandling med antikoagulantia er vigtig for patienter med NVAF og VTE. Der kan være situationer, der kræver en ændring i behandlingen med antikoagulantia (tabel 2).

**Tabel 2: Skift af antikoagulantia-behandling ved NVAF og VTE (DVT og LE)**

Skift til edoxaban		
Fra	Til	Anbefaling
K-vitaminantagonist (VKA)	Edoxaban	Seponer VKA og start behandling med edoxaban, når international normalised ratio (INR) er $\leq 2,5$ .
Andre orale antikoagulantia end VKA <ul style="list-style-type: none"><li>• dabigatran</li><li>• rivaroxaban</li><li>• apixaban</li></ul>	Edoxaban	Seponer dabigatran, rivaroxaban eller apixaban, og start behandling med edoxaban på tidspunktet for den næste dosis af oral antikoagulation (se pkt. 5.1).
Parenteral antikoagulation	Edoxaban	Disse lægemidler bør ikke administreres samtidigt. Subkutane antikoagulantia (dvs. lavmolekylær heparin (LMWH) og fondaparinux): Seponer subkutane antikoagulantia og start behandling med edoxaban på tidspunktet for den næste planlagte subkutane antikoagulantium-dosis.
		Intravenøst, ufraktioneret heparin (UFH): Seponer infusionen, og start behandling med edoxaban 4 timer senere.

Skift fra edoxaban		
Fra	Til	Anbefaling
Edoxaban	VKA	<p>Der er mulighed for utilstrækkelig antikoagulation ved overgangen fra edoxaban til VKA. Fortsat tilstrækkelig antikoagulation bør sikres ved alle overgange til anden antikoagulation.</p> <p><i>Oral mulighed:</i> Til patienter, der aktuelt får en 60 mg dosis, administreres en edoxaban-dosis på 30 mg en gang dagligt sammen med en passende VKA-dosis.</p> <p>Til patienter, der aktuelt får en 30 mg dosis (ved én eller flere af følgende kliniske faktorer: moderat til svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15 - 50 ml/min.), lav legemsvægt eller brug sammen med visse P-gp-hæmmere), administreres en edoxaban-dosis på 15 mg en gang dagligt sammen med en passende VKA-dosis.</p> <p>Patienter må ikke tage en støddosis VKA for hurtigt at opnå en stabil INR mellem 2 og 3. Det anbefales at tage hensyn til vedligeholdelsesdosen af VKA, og om patienten tidligere tog en VKA, eller at anvende en gyldig behandlingsalgoritme for VKA baseret på INR i henhold til lokal praksis.</p> <p>Når <math>INR \geq 2,0</math> er opnået, skal edoxaban seponeres. Det bør være muligt for de fleste patienter (85 %) at opnå en <math>INR \geq 2,0</math> i løbet af 14 dage med administration af edoxaban sammen med VKA. Efter 14 dage anbefales det at seponere edoxaban og fortsætte med at titrere VKA for at opnå en INR fra 2 til 3.</p> <p>Det anbefales at måle INR mindst 3 gange, lige før der tages den daglige dosis af edoxaban i løbet af de første 14 dages samtidig behandling for at minimere edoxabans påvirkning af INR-målingerne. Behandling med edoxaban sammen med VKA kan øge INR efter edoxaban-dosen med op til 46 %.</p> <p><i>Parenteral mulighed:</i> Seponer edoxaban, og administrer parenteral antikoagulation og VKA på tidspunktet for den næste planlagte edoxaban-dosis. Når der er opnået en stabil INR på <math>\geq 2,0</math>, bør den parenterale antikoagulation seponeres, og behandling med VKA bør fortsætte.</p>

Skift fra edoxaban		
Fra	Til	Anbefaling
Edoxaban	Andre orale antikoagulantia end VKA	Seponer edoxaban, og start non-VKA-antikoagulation på tidspunktet for den næste planlagte dosis edoxaban.
Edoxaban	Parenteral antikoagulation	Disse midler bør ikke administreres samtidigt. Seponer edoxaban, og start parenteral antikoagulation på tidspunktet for den næste planlagte dosis edoxaban.

### Specielle populationer

#### *Ældre population*

Ingen dosisreduktion er nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Nyrefunktionen skal vurderes hos alle patienter ved at beregne CrCl, før behandlingen med edoxaban påbegyndes, for at ekskludere patienter med nyresygdom i slutstadiet (dvs. CrCl < 15 ml/min.), for at anvende den korrekte edoxaban-dosis hos patienter med CrCl 15 – 50 ml/min. (30 mg en gang dagligt), hos patienter med CrCl > 50 ml/min. (60 mg en gang dagligt), og når der tages beslutning om at anvende edoxaban til patienter med forhøjet CrCl (se pkt. 4.4).

Nyrefunktionen skal også vurderes, når der er mistanke om en ændring af nyrefunktionen under behandlingen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering og i tilfælde af anvendelse sammen med visse lægemidler).

Metoden til at estimere nyrefunktionen (CrCl i ml/min.) i løbet af den kliniske udvikling af edoxaban var Cockcroft-Gault-metoden. Formlen er den følgende:

- For kreatinin i µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140\text{-alder [år]} \times \text{vægt [kg]} (\times 0,85 \text{ for kvinder}))}{\text{serumkreatinin [\mu\text{mol/l}]}}$$

- For kreatinin i mg/dl:

$$\frac{(140\text{-alder [år]} \times \text{vægt [kg]} (\times 0,85 \text{ for kvinder}))}{72 \times \text{serumkreatinin [mg/dl]}}$$

Denne metode anbefales, når patienternes CrCl vurderes før og under behandlingen med edoxaban.

Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCl > 50 - 80 ml/min.) er den anbefalede dosis 60 mg edoxaban en gang dagligt.

Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15 – 50 ml/min.) er den anbefalede dosis 30 mg edoxaban en gang dagligt (se pkt. 5.2).

Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (end stage renal disease, ESRD) (CrCl < 15 ml/min.) eller i dialyse, bør edoxaban ikke anvendes (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Edoxaban er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, der er forbundet med koagulopati og en klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion bør edoxaban ikke anvendes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion er den anbefalede dosis 60 mg edoxaban en gang dagligt (se pkt. 5.2). Edoxaban skal anvendes med forsigtighed hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Patienter med forhøjede leverenzymer (alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartattransaminase (ASAT) > 2 gange øvre normalgrænse (ULN)) eller total bilirubin  $\geq$  1,5 gange ULN blev ekskluderet i kliniske studier. Derfor bør edoxaban anvendes med forsigtighed hos denne population (se pkt. 4.4 og 5.2). Før edoxaban påbegyndes, bør der udføres en leverfunktionsundersøgelse.

#### *Legemsvægt*

For patienter med en legemsvægt på  $\leq$  60 kg er den anbefalede dosis 30 mg edoxaban en gang dagligt (se pkt. 5.2).

#### *Køn*

Ingen dosisreduktion er nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Samtidig anvendelse af Roteas og hæmmere af P-glykoprotein (P-gp)*

Hos patienter, der samtidigt tager Roteas og følgende P-gp-hæmmere: ciclosporin, dronedaron, erythromycin eller ketoconazol, er den anbefalede dosis 30 mg Roteas en gang dagligt (se pkt. 4.5). Ingen dosisreduktion er nødvendig ved anvendelse sammen med amiodaron, quinidin eller verapamil (se pkt. 4.5).

Anvendelsen af Roteas sammen med andre P-gp-hæmmere, herunder hiv-proteasehæmmere, er ikke undersøgt.

#### *Patienter, der gennemgår kardiovertering*

Roteas kan initieres eller fortsættes hos patienter, der kan have brug for kardiovertering. Ved transøsofageal ekkokardiogram (TEE)-styret kardiovertering hos patienter, der ikke i forvejen behandles med antikoagulanter, skal behandling med Roteas påbegyndes mindst **2 timer** før kardiovertering for at sikre tilstrækkelig antikoagulation (se pkt. 5.1 og 5.2). Kardiovertering skal udføres højst 12 timer efter dosen af Roteas på dagen for proceduren.

**For alle patienter, der gennemgår kardiovertering:** Før kardiovertering skal patienten bekræfte, at Roteas er taget som ordineret. Beslutninger vedrørende initiering og varighed af behandling skal følge fastlagte retningslinjer for antikoagulant behandling hos patienter, der gennemgår kardiovertering.

#### *Pædiatrisk population*

Edoxabans sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Til oral anvendelse.

Edoxaban kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Til patienter, der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan Roteas-tabletterne knuses og blandes med vand eller æblemos og straks administreres oralt (se pkt. 5.2).

Alternativt kan Roteas-tabletterne knuses og suspenderes i en lille mængde vand og straks gives via en mavesonde, hvorefter den skal skylles med vand (se pkt. 5.2). Knuste Roteas-tabletter er stabile i vand og æblemos i op til 4 timer.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Klinisk signifikant aktiv blødning.

Patienter med leversygdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko.

Læsion eller sygdom, hvis det anses for at være en signifikant risiko for svær blødning. Dette kan omfatte nuværende eller nylige ulcerationer i mave-tarm-kanalen, tilstedeværelse af maligne tumorer med høj blødningsrisiko, nylige cerebrale eller spinale skader, nyligt gennemgået hjerne-, spinal- eller øjenkirurgi, nylig intrakraniell blødning, kendte eller formodede øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.

Svær hypertension, som ikke er under kontrol.

Samtidig behandling med andre antikoagulantia, f.eks. UFH, LMWH (enoxaparin, dalteparin osv.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, rivaroxaban, apixaban etc.) bortset fra i de specifikke tilfælde, hvor der skiftes oral antikoagulationsbehandling (se pkt. 4.2), eller når UFH gives i doser, der er nødvendige for at holde et centralt vene- eller arteriekateter åbent (se pkt. 4.5).

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Edoxaban 15 mg er ikke indiceret til monoterapi, da det kan føre til nedsat virkning. Det er kun indiceret, når der skiftes fra edoxaban 30 mg (patienter med en eller flere kliniske faktorer for øget eksponering, se tabel 1) til VKA sammen med en passende VKA-dosis (se tabel 2, pkt. 4.2).

#### Blødningsrisiko

Edoxaban øger blødningsrisikoen, og kan føre til alvorlige, muligvis dødelige blødninger. Ligesom andre antikoagulantia bør edoxaban anvendes med forsigtighed hos patienter med en øget blødningsrisiko. Hvis der forekommer svær blødning, skal administration af edoxaban seponeres (se pkt. 4.8 og 4.9).

I kliniske studier sås slimhindeblødninger (f.eks. epistaxis, blødning fra mave-tarm-kanalen, genitalier og urinveje) og anæmi hyppigere under langtidsbehandling med edoxaban, sammenlignet med VKA-behandling. Derfor kan det, hvis det skønnes nødvendigt, være af værdi ud over den kliniske overvågning at undersøge hæmoglobin/hæmatokrit for at konstatere okkult blødning.

Flere patientgrupper har, som beskrevet nedenfor, øget risiko for blødning. Disse patienter skal omhyggeligt overvåges for tegn og symptomer på blødningskomplikationer og anæmi efter indledning af behandlingen (se pkt. 4.8). Ethvert fald i hæmoglobin eller blodtryk bør medføre søgning efter blødningskilde.

Den antikoagulerende virkning af edoxaban kan ikke måles pålideligt med standard laborietests. Der findes ikke et specifikt middel, der reverserer den antikoagulerende virkning for edoxaban (se pkt. 4.9).

Hæmodialyse bidrager ikke signifikant til clearance af edoxaban (se pkt. 5.2).



## Ældre

Administration af edoxaban sammen med acetylsalicylsyre (ASA) hos ældre patienter bør finde sted med forsigtighed på grund af en potentielt højere blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

## Nedsat nyrefunktion

Arealet under kurven (AUC) i plasma for personer med let ( $\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/min.}$ ), moderat ( $\text{CrCl} 30 - 50 \text{ ml/min.}$ ) og svært ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min.}$ , men som ikke gennemgår dialyse) nedsat nyrefunktion var forhøjet med hhv. 32 %, 74 % og 72 %, i forhold til personer med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2 for dosisreduktion).

Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet eller i dialyse bør Roteas ikke anvendes (se pkt. 4.2 og 5.2).

## Nyrefunktion ved NVAF

Der blev observeret en tendens til en nedsat virkning med en øget  $\text{CrCl}$  for edoxaban sammenlignet med velkontrolleret warfarin (se pkt. 5.1 for ENGAGE AF-TIMI 48 og yderligere data fra E314 og ETNA-AF).

Edoxaban bør kun anvendes til patienter med NVAF og en høj  $\text{CrCl}$  efter en nøje evaluering af den individuelle tromboemboliske risiko og blødningsrisiko.

Vurdering af nyrefunktionen:  $\text{CrCl}$  bør overvåges ved begyndelsen af behandlingen for alle patienter og derefter ved klinisk indikation (se pkt. 4.2).

## Nedsat leverfunktion

Edoxaban bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Edoxaban bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Patienter med forhøjede leverenzymmer ( $\text{ALAT/ASAT} > 2$  gange øvre normalværdi) eller total bilirubin  $\geq 1,5$  gange øvre normalværdi blev ekskluderet fra de kliniske studier. Derfor bør edoxaban anvendes med forsigtighed hos denne population (se pkt. 4.2 og 5.2). Før behandling med edoxaban indledes, bør der udføres leverfunktionsundersøgelser.

Der anbefales periodisk leverovervågning for patienter i behandling med edoxaban længere end 1 år.

## Seponering med henblik på kirurgi og andre indgreb

Hvis antikoagulation skal seponeres for at nedsætte blødningsrisikoen ved kirurgiske indgreb eller andre procedurer, bør edoxaban stoppes så snart som muligt, og helst mindst 24 timer før indgrebet.

Når det skal besluttes, om et indgreb skal udskydes til 24 timer efter den sidste dosis edoxaban, skal den forhøjede blødningsrisiko afvejes mod, hvor akut der behøves et indgreb. Behandlingen med edoxaban bør genoptages efter det kirurgiske indgreb eller andre procedurer, så snart der er opnået tilstrækkelig hæmostase, idet der tages hensyn til, at den antikoagulerende, terapeutiske virkning af edoxaban sætter ind efter 1 – 2 timer. Hvis der ikke kan indtages orale lægemidler i løbet af eller efter det kirurgiske indgreb, bør det overvejes at administrere parenteral antikoagulation og derefter skifte til oral behandling med edoxaban en gang dagligt (se pkt. 4.2).

## Interaktion med andre lægemidler, der påvirker hæmostasen

Anvendelse sammen med lægemidler, der påvirker hæmostasen, kan øge risikoen for blødninger. Sådanne lægemidler omfatter ASA,  $\text{P2Y}_{12}$  trombocythæmmere, andre antitrombotiske midler, fibrinolytisk behandling, selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er) eller serotonin- og

noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI'er) og kronisk anvendelse af nonsteroid antiinflammatoriske midler (NSAID'er) (se pkt. 4.5).

#### Prostetiske hjerteklapper og moderat til svær mitralstenose

Edoxaban er ikke blevet undersøgt hos patienter med mekaniske hjerteklapper, i løbet af de første 3 måneder efter implantation af en bioprostetisk hjerteklap, med eller uden atrieflimren eller hos patienter med moderat til svær mitralstenose. Derfor bør edoxaban ikke anvendes til disse patienter.

#### Hæmodynamisk ustabile LE-patienter eller patienter, der har behov for trombolyse eller lungeemboliktomi

Edoxaban bør ikke anvendes som alternativ til UFH hos patienter med lungeemboli, som er hæmodynamisk ustabile, eller som evt. gennemgår trombolyse eller lungeemboliktomi, da edoxabans sikkerhed og virkning ikke er blevet klarlagt i disse kliniske situationer.

#### Patienter med aktiv cancer

Edoxabans virkning og sikkerhed ved behandling og/eller forebyggelse af VTE hos patienter med aktiv cancer er ikke klarlagt.

#### Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAK), herunder edoxaban, anbefales ikke til patienter med tidligere trombose, som er diagnosticerede med antifosfolipidsyndrom. Navnlig for patienter, der er tredobbelt positive (for lupus antikoagulans, anticardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I-antistoffer), kan behandling med DOAK være forbundet med øget forekomst af recidiverende trombotiske hændelser i forhold til behandling med vitamin K-antagonister.

#### Koagulationsparametre i laboratoriuundersøgelser

Selvom behandling med edoxaban ikke kræver rutinemæssige kontroller, kan virkningen på antikoagulation estimeres med en kalibreret kvantitativ anti-faktor Xa (anti-FXa)-analyse, hvilket kan hjælpe med at belyse kliniske beslutninger i særlige situationer, f.eks. overdoseringer og akut kirurgi (se også pkt. 5.2).

Edoxaban forlænger standard størkningstests, såsom protrombintid (PT), INR og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) som et resultat af faktor Xa (FXa)-hæmning. Ændringer, der observeres i disse størkningstests ved de forventede terapeutiske doser er imidlertid små, de har en høj grad af variabilitet og er ikke anvendelige til at overvåge den antikoagulerende virkning af edoxaban.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Edoxaban absorberes primært i den øvre del af mave-tarm-kanalen. Derfor har lægemidler og sygdomstilstande, der øger mavetømmningen og tarmmotiliteten, mulighed for at reducere opløsningen og absorptionen af edoxaban.

#### P-gp-hæmmere

Edoxaban er et substrat for effluks-transportproteinet P-gp. I farmakokinetiske (PK) studier førte administration af edoxaban sammen med P-gp-hæmmerne ciclosporin, dronedaron, erythromycin, ketoconazol, quinidin eller verapamil til forhøjede plasmakoncentrationer af edoxaban. Anvendelse af edoxaban sammen med ciclosporin, dronedaron, erythromycin eller ketoconazol kræver en dosisreduktion til 30 mg en gang dagligt. Anvendelse af edoxaban sammen med quinidin, verapamil eller amiodaron kræver ikke en dosisreduktion, baseret på de kliniske data (se pkt. 4.2). Anvendelse af edoxaban sammen med andre P-gp-hæmmere, herunder human immundefektvirus (hiv)-proteasehæmmere, er ikke undersøgt.

Edoxaban 30 mg en gang dagligt skal administreres ved samtidig anvendelse af følgende P-gp-hæmmere:

- *Ciclosporin*: Administration af en enkelt dosis ciclosporin 500 mg sammen med en enkelt dosis edoxaban 60 mg forhøjede AUC og maksimal serumkoncentration ( $C_{\max}$ ) for edoxaban med hhv. 73 % og 74 %.
- *Dronedaron*: Dronedaron 400 mg to gange dagligt i 7 dage sammen med en enkelt samtidig dosis edoxaban 60 mg på dag 5 forhøjede AUC og  $C_{\max}$  for edoxaban med hhv. 85 % og 46 %.
- *Erythromycin*: Erythromycin 500 mg fire gange dagligt i 8 dage sammen med en enkelt samtidig dosis edoxaban 60 mg på dag 7 forhøjede AUC og  $C_{\max}$  for edoxaban med hhv. 85 % og 68 %.
- *Ketoconazol*: Ketoconazol 400 mg en gang dagligt i 7 dage sammen med en enkelt samtidig dosis edoxaban 60 mg på dag 4 forhøjede AUC og  $C_{\max}$  for edoxaban med hhv. 87 % og 89 %.

Edoxaban 60 mg en gang dagligt bør administreres ved samtidig anvendelse af følgende P-gp-hæmmere:

- *Quinidin*: Quinidin 300 mg en gang dagligt på dag 1 og 4, og tre gange dagligt på dag 2 og 3, med en enkelt samtidig dosis edoxaban 60 mg på dag 3 forhøjede i løbet af 24 timer hhv. AUC for edoxaban med 77 % og  $C_{\max}$  for edoxaban med 85 %.
- *Verapamil*: Verapamil 240 mg en gang dagligt i 11 dage sammen med en enkelt samtidig dosis edoxaban 60 mg på dag 10 forhøjede AUC og  $C_{\max}$  for edoxaban med ca. 53 %.
- *Amiodaron*: Samtidig administration af amiodaron 400 mg en gang dagligt og edoxaban 60 mg en gang dagligt øgede AUC med 40 % og  $C_{\max}$  med 66 %. Dette blev ikke anset for at være klinisk signifikant. I ENGAGE AF-TIMI 48-studiet af NVAF var resultaterne for virkning og sikkerhed sammenlignelige for personer med og uden samtidig anvendelse af amiodaron.

### P-gp-induktorer

Samtidig administration af edoxaban og P-gp-induktoren rifampicin medførte et fald i den gennemsnitlige AUC for edoxaban og en kortere halveringstid, med mulige fald i farmakodynamisk virkning. Samtidig brug af edoxaban og andre P-gp-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller prikbladet perikon) kan medføre et fald i edoxabans plasmakoncentrationer. Edoxaban bør anvendes med forsigtighed ved administration sammen med P-gp-induktorer

### P-gp-substrater

*Digoxin*: Edoxaban 60 mg en gang dagligt på dag 1 til 14 med samtidig administration af flere daglige doser digoxin 0,25 mg to gange dagligt (dag 8 og 9) og 0,25 mg en gang dagligt (dag 10 til 14) forhøjede  $C_{\max}$  for edoxaban med 17 % uden nogen signifikant virkning på AUC eller nyreclearance ved steady-state. Da virkningerne af edoxaban på farmakokinetikken for digoxin også blev undersøgt, var  $C_{\max}$  for digoxin forhøjet med ca. 28 % og AUC med 7 %. Dette blev ikke anset for klinisk relevant. Ingen dosismodifikation er nødvendig, når edoxaban administreres sammen med digoxin.

### Antikoagulantia, antitrombotiske midler, NSAID'er og SSRI'er/SNRI'er

*Antikoagulantia*: Administration af edoxaban sammen med andre antikoagulantia er kontraindiceret på grund af den forhøjede blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

*ASA*: Administration af ASA (100 mg eller 325 mg) sammen med edoxaban forøgede blødningstiden i forhold til administration af begge lægemidler hver for sig. Administration af ASA i høj dosis (325 mg) forhøjede steady-state  $C_{\max}$  og AUC for edoxaban med hhv. 35 % og 32 %. Kronisk anvendelse af ASA i høj dosis (325 mg) sammen med edoxaban anbefales ikke. Samtidig administration af højere doser end 100 mg ASA bør kun udføres under medicinsk overvågning.

I kliniske studier var anvendelse af ASA (i lav dosis,  $\leq 100$  mg/dag) sammen med andre antitrombolytiske midler og thienopyridiner tilladt og førte til en ca. dobbelt så stor forhøjelse af svære blødninger sammenlignet med ingen samtidig anvendelse, men i samme grad i grupperne med edoxaban og warfarin (se pkt. 4.4). Administration af ASA i lav dosis ( $\leq 100$  mg) påvirkede ikke den maksimale eller totale eksponering for edoxaban hverken efter en enkelt dosis eller ved steady-state. Edoxaban kan administreres sammen med en lav dosis ASA ( $\leq 100$  mg/dag).

*Trombocythæmmere:* I ENGAGE AF-TIMI 48 var samtidig anvendelse af monoterapi med thienopyridiner (f.eks. clopidogrel) tilladt og førte til klinisk relevante blødninger, selvom der var en lavere blødningsrisiko med edoxaban sammenlignet med warfarin (se pkt. 4.4).

Der er meget begrænset erfaring med anvendelse af edoxaban med dobbelt antitrombolytisk behandling eller fibronolytiske midler.

*NSAID'er:* Administration af naproxen sammen med edoxaban forøgede blødningstiden i forhold til administration af begge lægemidler hver for sig. Naproxen havde ingen virkning på  $C_{max}$  og AUC for edoxaban. I kliniske studier førte samtidig administration af NSAID'er til flere klinisk relevante blødninger. Kronisk anvendelse af NSAID'er sammen med edoxaban anbefales ikke.

*SSRI'er/SNRI'er:* Ligesom med andre antikoagulantia er der en risiko for, at patienter har en øget risiko for blødning ved anvendelse sammen med SSRI'er eller SNRI'er på grund af disses indberettede virkning på trombocytter (se pkt. 4.4).

#### Virkingen af edoxaban på andre lægemidler

Edoxaban forhøjede  $C_{max}$  for samtidigt administreret digoxin med 28 %. AUC var imidlertid ikke påvirket. Edoxaban havde ingen virkning på  $C_{max}$  og AUC for quinidin.

Edoxaban reducerede  $C_{max}$  og AUC for samtidigt administreret verapamil med hhv. 14 % og 16 %.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal undgå at blive gravide under behandling med edoxaban.

### Graviditet

Edoxabans sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). På grund af den mulige reproduktionstoksicitet, den intrinsiske blødningsrisiko og beviset for, at edoxaban krydser placenta, er Roteas kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

### Amning

Edoxabans sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos ammende kvinder. Data fra dyreforsøg indikerer, at edoxaban udskilles i modermælk. Derfor er Roteas kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3). Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling seponeres.

### Fertilitet

Der er ikke udført specifikke studier med edoxaban hos mennesker for at evaluere virkningerne på fertilitet. I et studie af fertiliteten hos han- og hunrotter blev der ikke observeret nogen virkning (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Roteas påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Edoxabans sikkerhedsprofil er baseret på to fase III-studier (21.105 patienter med NVAF og 8.292 patienter med VTE (DVT og LE)) og på erfaringer efter markedsføring. De mest almindeligt indberettede bivirkninger i forbindelse med behandling med edoxaban er epistaxis (7,7 %), hæmaturi (6,9 %) og anæmi (5,3 %).

Blødninger kan forekomme alle steder og kan være svære og endda dødelige (se pkt. 4.4).

##### Skema over bivirkninger

Tabel 3 viser listen over bivirkninger fra de to pivotale fase III-studier hos patienter med VTE og NVAF kombineret for begge indikationer og lægemiddelbivirkninger identificeret efter markedsføring. Bivirkningerne er klassificeret efter systemorganklasse (SOC) i henhold til MedDRA og hyppighed med følgende konvention:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 3: Liste over bivirkninger for NVAF og VTE**

Systemorganklasse	Hyppighed
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Anæmi	Almindelig
Trombocytopeni	Ikke almindelig
<b>Immunsystemet</b>	
Overfølsomhed	Ikke almindelig
Anafylaktisk reaktion	Sjælden
Allergisk ødem	Sjælden
<b>Nervesystemet</b>	
Svimmelhed	Almindelig
Hovedpine	Almindelig
Intrakraniell blødning (ICH)	Ikke almindelig
Subaraknoid blødning	Sjælden
<b>Øjne</b>	
Konjunktival/skleral blødning	Ikke almindelig
Intraokulær blødning	Ikke almindelig
<b>Hjerte</b>	
Perikardial blødning	Sjælden
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Anden blødning	Ikke almindelig
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Epistaxis	Almindelig
Hæmoptyse	Ikke almindelig

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Abdominalmerter	Almindelig
Blødning i den nedre del af mave-tarm-kanalen	Almindelig
Blødning i den øvre del af mave-tarm-kanalen	Almindelig
Oral/faryngeal blødning	Almindelig
Kvalme	Almindelig
Retroperitoneal blødning	Sjælden
<b>Lever og galdeveje</b>	
Forhøjet bilirubin i blodet	Almindelig
Forhøjet gammaglutamyltransferase	Almindelig
Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Ikke almindelig
Forhøjede transaminaser	Ikke almindelig
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Blødning i det kutane bløde væv	Almindelig
Udslæt	Almindelig
Pruritus	Almindelig
Urticaria	Ikke almindelig
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Intramuskulær blødning (intet kompartmentsyndrom)	Sjælden
Intraartikulær blødning	Sjælden
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Makroskopisk hæmaturi/uretral blødning	Almindelig
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Vaginal blødning <sup>1</sup>	Almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Blødning på indstiksstedet	Almindelig
<b>Undersøgelser</b>	
Unormal leverfunktionsundersøgelse	Almindelig
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	
Blødning på indstiksstedet	Ikke almindelig
Subdural blødning	Sjælden
Blødning under indgrebet	Sjælden

<sup>1</sup> Rapporteringshyppighederne er baseret på den kvindelige population i kliniske studier. Vaginalblødninger blev rapporteret med almindelig hyppighed hos kvinder under 50 år, mens de ikke var almindelige hos kvinder over 50 år.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Hæmoragisk anæmi*

På grund af edoxabans farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af edoxaban være forbundet med en øget risiko for okkult eller synlig blødning fra alle væv eller organer, hvilket kan medføre posthæmoragisk anæmi. Tegnene, symptomerne og sværhedsgraden (herunder dødelig udgang) varierer i forhold til blødningens placering og graden eller omfanget af blødningen og/eller anæmien

(se pkt. 4.9). I de kliniske studier sås slimhindeblødninger (f.eks. epistaxis, blødning fra mave-tarmkanalen, genitalier og urinveje) og anæmi hyppigere under langtidsbehandling med edoxaban i sammenligning med VKA-behandling. Ud over tilstrækkelig klinisk overvågning kan det derfor være af værdi at undersøge hæmoglobin/hæmatokrit for at opdage okkult blødning, hvis det skønnes nødvendigt. Risikoen for blødning kan være øget hos visse patientgrupper, f.eks. hos patienter med ukontrolleret, svær arteriel hypertension, og/eller som samtidig får anden behandling, der påvirker hæmostasen (se pkt 4.4). Menstruationsblødningen kan være kraftigere og/eller forlænget. Blødningskomplikationer kan optræde som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock.

Der er for edoxaban indberettet kendte komplikationer sekundære til svær blødning som f.eks. kompartmentsyndrom og nyresvigt som følge af hypoperfusion. Der skal derfor tages højde for risikoen for blødning, når tilstanden hos en patient, der får antikoagulans, evalueres.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

En overdosering med edoxaban kan føre til blødning. Erfaringen fra tilfælde med overdosering er meget begrænset.

Der findes ikke en specifik antidot, der antagoniserer edoxabans farmakodynamiske virkning.

Tidlig administration af aktivt kul kan overvejes i tilfælde af en overdosering med edoxaban for at reducere absorptionen. Denne anbefaling er baseret på standardbehandlingen af en lægemiddeloverdosering, og tilgængelige data med lignende stoffer, såsom anvendelsen af aktivt kul for at reducere absorption af edoxaban, er ikke blevet specifikt undersøgt i det kliniske program for edoxaban.

#### Behandling af blødning

Såfremt der optræder blødningskomplikationer hos en patient, der får edoxaban, skal næste edoxaban-administration udsættes eller behandlingen seponeres, efter hvad der er hensigtsmæssigt. Edoxaban har en halveringstid på ca. 10 til 14 timer (se pkt. 5.2). Behandlingen tilpasses individuelt efter blødningens sværhedsgrad og sted. Hensigtsmæssig symptomatisk behandling kan benyttes efter behov som f.eks. mekanisk kompression (f.eks. for svær epistaxis), kirurgisk hæmostase med blødningskontrollerende indgreb, væskesubstitution og hæmodynamisk understøttelse, blodprodukter (pakkede røde blodlegemer eller frisk frosset plasma, afhængigt af den tilknyttede anæmi eller koagulopati) eller blodplader.

For livstruende blødninger, der ikke kan kontrolleres ved behandling med transfusion eller hæmostase, har administrationen af 4-faktor protrombinkomplekskoncentrat (prothrombin complex concentrate, PCC) med 50 IE pr. kg vist sig at reversere virkningen af edoxaban 30 minutter efter infusionen er gennemført.

Rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa) kan også overvejes. Der er imidlertid begrænset klinisk erfaring med anvendelsen af dette produkt hos personer, der får edoxaban.

Afhængig af lokal tilgængelighed bør det overvejes at konsultere en koagulationsekspert i tilfælde af større blødninger.

Protaminsulfat og K-vitamin forventes ikke at påvirke edoxabans antikoagulerende aktivitet.

Der er ingen erfaring med antifibrinolytiske midler (tranexamsyre, aminokaprønsyre) hos personer, der får edoxaban. Der er hverken videnskabelig rationale for fordele eller erfaring med anvendelse af systemiske hæmostatika (desmopressin, aprotinin) hos personer, der får edoxaban. På grund af edoxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet kan dialyseres.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombotika, direkte faktor Xa-hæmmere, ATC-kode: B01AF03

#### Virkningsmekanisme

Edoxaban er en højsektiv, direkte og reversibel hæmmer af FXa, den serinprotease, der findes i den sidste fælles sti i koagulationskaskaden. Edoxaban hæmmer frit FXa og protrombinaseaktiviteten. Hæmning af FXa i koagulationskaskaden reducerer trombindannelsen, forlænger størkningstiden og reducerer risikoen for trombedannelse.

#### Farmakodynamisk virkning

Edoxaban fremkalder en hurtigt indsættende farmakokinetisk virkning inden for 1 - 2 timer, hvilket svarer til den maksimale edoxabaneksponering ( $C_{max}$ ). De farmakodynamiske virkninger, der er målt med anti-FXa-analysen, er forudsigelige og korrelerer med dosis og koncentration for edoxaban. Som et resultat af FXa-hæmningen forlænger edoxaban også størkningstiden i tests, såsom PT samt aPTT. Ændringer, der observeres i disse størkningstests, forventes ved den terapeutiske dosis. Disse ændringer er imidlertid små med en stor grad af variabilitet og er ikke anvendelige til at overvåge den antikoagulerende virkning af edoxaban.

#### *Virningen af koagulationsmarkører, når der skiftes fra rivaroxaban, dabigatran eller apixaban til edoxaban*

I kliniske farmakologistudier fik raske personer rivaroxaban 20 mg en gang dagligt, dabigatran 150 mg to gange dagligt eller apixaban 5 mg to gange dagligt efterfulgt af en enkelt dosis edoxaban 60 mg på dag 4. Virkningen på PT og andre koagulationsbiomarkører (f.eks. anti-FXa og aPTT) blev målt. Efter skiftet til edoxaban på dag 4 var PT ækvivalent med dag 3 for rivaroxaban og apixaban. For dabigatran blev en højere aPTT-aktivitet observeret efter administration af edoxaban sammen med tidligere dabigatranbehandling, når den blev sammenlignet med aktiviteten efter behandling med edoxaban alene. Dette skyldes formentligt den overførte virkning af dabigatranbehandling. Dette førte imidlertid ikke til en forlænget blødningstid.

Baseret på disse data kan den første dosis af edoxaban, når der skiftes fra disse antikoagulantia til edoxaban, påbegyndes ved tidspunktet for den næste planlagte dosis af den tidligere antikoagulation (se pkt. 4.2).

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli*

Det kliniske program med edoxaban ved atrieflimren var designet for at påvise virkning og sikkerhed af to dosisgrupper af edoxaban sammenlignet med warfarin til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos personer med NVAF og med en moderat til høj risiko for apopleksi og systemiske emboliske hændelser (SEE).

I det pivotale ENGAGE AF-TIMI 48-studie (et hændelsesdrevet, fase III, randomiseret, dobbeltblindet, double-dummy multicenterstudie med parallelle grupper) var 21.105 personer med en gennemsnitlig kongestivt hjertesvigt, hypertension, alder  $\geq 75$  år, diabetes mellitus, apopleksi (CHADS<sub>2</sub>)-score på 2,8 randomiseret til enten en behandlingsgruppe med edoxaban 30 mg en gang dagligt eller en behandlingsgruppe med edoxaban 60 mg en gang dagligt eller warfarin. I begge behandlingsgrupper med edoxaban fik personerne deres dosis halveret, hvis en eller flere af følgende



kliniske faktorer var til stede: moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30 – 50 ml/min.), lav legemsvægt ( $\leq 60$  kg) eller samtidig anvendelse af specifikke P-gp-hæmmere (verapamil, quinidin, dronedaron).

Det primære endepunkt for virkningen var sammensætningen af apopleksi og SEE. De sekundære endepunkter for virkningen omfattede: Sammensætningen af apopleksi, SEE og kardiovaskulær (CV) mortalitet, større kardiovaskulære bivirkninger (MACE), som er sammensætningen af ikke-dødelig myokardieinfarkt (MI), ikke-dødelig apopleksi, ikke-dødelig SEE og dødsfald, der skyldes en CV årsag eller blødning; sammensætningen af apopleksi, SEE og mortalitet af alle årsager.

Medianen for eksponering for studielægemidlet for både edoxaban 60 mg- og 30 mg-behandlingsgrupperne var 2,5 år. Medianen for studieopfølgning for både edoxaban 60 mg- og 30 mg-behandlingsgrupperne var 2,8 år. Medianen for eksponeringen i personår var hhv. 15.471 og 15.840 for behandlingsgrupperne med 60 mg og 30 mg, og medianen for opfølgning i personår var hhv. 19.191 og 19.216 for behandlingsgrupperne med 60 mg og 30 mg.

I warfaringruppen var den mediane TTR (tid i terapeutisk interval, INR 2,0 til 3,0) 68,4 %.

Den primære analyse af virkning havde det formål at vise non-inferioritet for edoxaban versus warfarin på første apopleksianfald eller SEE, der forekom under behandling eller inden for 3 dage fra den sidste dosis, der blevet taget i den modificerede intention-to-treat (mITT)-population. Edoxaban 60 mg var non-inferior i forhold til warfarin for det primære endepunkt for virkning apopleksianfald eller SEE (øvre grænse for 97,5 % CI for hazard ratio (HR) var under den præspecificerede non-inferioritetsmargin på 1,38) (tabel 4).

**Tabel 4: Apopleksianfald og SEE i ENGAGE AF–TIMI 48-studiet - mITT, under behandling**

Primære endepunkt	Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduceret) (N = 7.012)	Warfarin (N = 7.012)
<b>Første apopleksianfald/SEE<sup>a</sup></b>		
n	182	232
Hændelsesrate (%/år) <sup>b</sup>	1,18	1,50
HR (97,5 % CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-værdi for non-inferioritet <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Første iskæmiske apopleksianfald</b>		
N	135	144
Hændelsesrate (%/år) <sup>b</sup>	0,87	0,93
HR (95 % CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
<b>Første hæmorrhagiske apopleksianfald</b>		
N	40	76
Hændelsesrate (%/år) <sup>b</sup>	0,26	0,49
HR (95 % CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
<b>Første SEE</b>		
n (%/år) <sup>a</sup>	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95 % CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Forkortelser: HR = Hazard Ratio versus warfarin, CI = konfidensinterval, n = antal hændelser, mITT = modificeret intention-to-treat, N = antal personer i mITT-populationen, SEE = systemisk embolisk hændelse.

<sup>a</sup> En person kan være repræsenteret i flere rækker.

<sup>b</sup> Hændelsesraten (%/år) er beregnet som antal hændelser/personårs-eksponering.

<sup>c</sup> Den tosidede p-værdi er baseret på non-inferioritetsmarginen på 1,38.

I løbet af den samlede studieperiode i ITT-populationen (analysesæt til at vise superioritet) forekom adjudikeret apopleksi eller SEE hos 296 personer i edoxaban 60 mg-gruppen (1,57 % pr. år) og 337

personer i warfaringruppen (1,80 % pr. år). Sammenlignet med warfarinbehandlede personer var HR i edoxaban 60 mg-gruppen 0,87 (99 % CI: 0,71; 1,07, p = 0,08 for superioritet).

I undergruppeanalyser med personerne i behandlingsgruppen med 60 mg, hvor dosis var reduceret til 30 mg i ENGAGE AF-TIMI 48-studiet (for legemsvægt ≤ 60 kg, moderat nedsat nyrefunktion eller samtidig anvendelse af P-gp-hæmmere), var hændelsesraten: 2,29 % pr. år for det primære endepunkt sammenlignet med hændelsesraten på 2,66 % pr. år for de matchende personer i warfaringruppen [HR (95 % CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Resultaterne for virkning for præspecificerede større undergrupper (med dosisreduktion som påkrævet), herunder alder, legemsvægt, køn, nyrefunktionsstatus, tidligere apopleksi eller TIA, diabetes og P-gp-hæmmere var generelt i overensstemmelse med de primære virkningsresultater for den samlede population, der blev undersøgt i studiet.

HR (edoxaban 60 mg vs. warfarin) for det primære endepunkt i centre med en lavere gennemsnitlig tid for INR i det terapeutiske område (INR TTR) for warfarin var 0,73 - 0,80 for de 3 laveste kvartiler (INR TTR ≤ 57,7 % til ≤ 73,9 %). Den var 1,07 i centre med den bedste kontrol over warfarinbehandlingen (4. kvartil med > 73,9 % af INR-værdier i det terapeutiske område).

Der var en statistisk signifikant interaktion mellem virkningen af edoxaban versus warfarin på udfaldet af det primære studie (apopleksianfald/SEE) og nyrefunktion (p-værdi 0,0042; mITT, samlet studieperiode).

Tabel 5 viser iskæmiske apopleksianfald/SEE pr. CrCl-kategori hos patienter med NVAF i ENGAGE AF-TIMI 48. Der er en faldende hændelsesrate ved stigende CrCl i begge behandlingsgrupper.

**Tabel 5: Antal iskæmiske apopleksianfald/SEE pr. CrCl-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, mITT-analysesæt, samlet studie**

CrCl- undergruppe (ml/min.)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	Antal hændelser	Hændel- sesrate (%/år)	n	Antal hændelser	Hændel- sesrate (%/år)	
≥ 30 til ≤ 50	1.302	63	1,89	1.305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 til ≤ 70	2.093	85	1,51	2.106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 til ≤ 90	1.661	45	0,99	1.703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 til ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 til ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Forkortelser: CrCl = kreatininclearance, N = antal personer i mITT-population samlet studieperiode, mITT = modificeret intention-to-treat, n = antal patienter i undergruppen, HR = hazard ratio versus warfarin, CI = konfidensinterval.

\*HR blev ikke beregnet, hvis antallet af hændelser < 5 i en behandlingsgruppe.

Inden for undergrupperne for nyrefunktionen var resultaterne for sekundære virkningsendepunkter i overensstemmelse med resultaterne for det primære endepunkt.

Superioritetstests blev udført på den samlede studieperiode for ITT.

Apopleksi og SEE opstod hos færre personer i behandlingsgruppen med edoxaban 60 mg end i warfaringruppen (hhv. 1,57 % og 1,80 % pr. år), med en HR på 0,87 (99 % CI: 0,71; 1,07, p = 0,0807 for superioritet).

De præspecificerede sammensatte endepunkter til sammenligning af behandlingsgruppen med edoxaban 60 mg og warfarin for apopleksi, SEE og CV-mortalitet HR (95 % CI) var 0,87 (0,76; 0,99), MACE 0,89 (0,78; 1,00) og apopleksi, SEE og mortalitet af alle årsager 0,90 (0,80; 1,01).

Resultaterne for mortalitet af alle årsager (bedømte dødsfald) i ENGAGE AF-TIME 48-studiet var 769 (3,99 % pr. år) for personer, der tog edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduceret) i modsætning til 836 (4,35 % pr. år) for warfarin, [HR (95 % CI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Mortalitet af alle årsager (bedømte dødsfald) pr. renal undergruppe (edoxaban vs. warfarin): CrCl 30 til  $\leq$  50 ml/min. [HR (95 % CI): 0,81 (0,68; 0,97)], CrCl > 50 til < 80 ml/min. [HR (95 % CI): 0,87 (0,75; 1,02)], CrCl  $\geq$  80 ml/min. [HR (95 % CI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduceret) førte til en lavere hyppighed for kardiovaskulær mortalitet sammenlignet med warfarin [HR (95 % CI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Bedømte virkningsdata for kardiovaskulær mortalitet pr. renal undergruppe (edoxaban vs. warfarin): CrCl 30 til  $\leq$  50 ml/min. [HR (95 % CI): 0,80 (0,65; 0,99)], CrCl > 50 til < 80 ml/min. [HR (95 % CI): 0,75 (0,62; 0,90)], CrCl  $\geq$  80 ml/min. [HR (95 % CI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Det primære endepunkt for sikkerhed var svær blødning.

Der var en signifikant risikoreduktion i behandlingsgruppen med edoxaban 60 mg sammenlignet med warfarin for svær blødning (hhv. 2,75 %, og 3,43 % pr. år) [HR (95 % CI): 0,80 (0,71; 0,91),  $p = 0,0009$ ], ICH (hhv. 0,39 % og 0,85 % pr. år) [HR (95 % CI): 0,47 (0,34; 0,63),  $p < 0,0001$ ] og andre blødningstyper (tabel 6).

Reduktionen i dødelige blødninger var også signifikant for behandlingsgruppen, der fik edoxaban 60 mg, sammenlignet med warfarin (0,21 % og 0,38 %) [HR (95 % CI): 0,55 (0,36; 0,84),  $p = 0,0059$  for superioritet], primært på grund af reduktionen i dødelige ICH-blødninger [HR (95 % CI): 0,58 (0,35; 0,95),  $p = 0,0312$ ].

**Tabel 6: Blødningshændelser i ENGAGE AF-TIMI 48-studiet - Sikkerhedsanalyse i behandlingen**

	<b>Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduktion) (N = 7.012)</b>	<b>Warfarin (N = 7.012)</b>
<b>Svære blødninger</b>		
n	418	524
Hændelsesrate (%/år) <sup>a</sup>	2,75	3,43
HR (95 % CI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-værdi	0,0009	
<b>ICH<sup>b</sup></b>		
n	61	132
Hændelsesrate (%/år) <sup>a</sup>	0,39	0,85
HR (95 % CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
<b>Dødelige blødninger</b>		
n	32	59
Hændelsesrate (%/år) <sup>a</sup>	0,21	0,38
HR (95 % CI)	0,55 (0,36; 0,84)	
<b>CRNM-blødninger</b>		
n	1.214	1.396
Hændelsesrate (%/år) <sup>a</sup>	8,67	10,15
HR (95 % CI)	0,86 (0,80; 0,93)	
<b>Alle bekræftede blødninger<sup>c</sup></b>		
n	1.865	2.114
Hændelsesrate (%/år) <sup>a</sup>	14,15	16,40
HR (95 % CI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Forkortelser: ICH = intrakraniell blødning, HR = Hazard Ratio versus warfarin, CI = konfidensinterval, CRNM = klinisk relevant ikke svær, n = antal personer med hændelser, N = antal personer i sikkerhedspopulationen.

<sup>a</sup> Hændelsesraten (%/år) er beregnet som antal hændelser/personårs-eksponering.

<sup>b</sup> ICH omfatter primær hjerneblødning, subaraknoid blødning, epi-/subdural blødning og iskæmisk apopleksianfald med svær blødningskonversion. Alle ICH'er, der blev rapporteret på de elektroniske case report-formularer (eCRF'er) *Adjudicated Cerebrovaskular and Non-Intracranial bleed* og bekræftet af bedømmerne, er inkluderet i ICH-antallet.

<sup>c</sup> 'Alle bekræftede blødninger' omfatter dem, som bedømmeren definerede som klinisk åbenlyse.

Bemærk: En person kan være inkluderet i flere underkategorier, hvis han/hun havde en hændelse i disse kategorier. Den første hændelse i hver kategori er inkluderet i analysen.

Tabel 7, 8 og 9 viser henholdsvis større, dødelige og intrakranielle blødninger pr. CrCl-kategori hos NVAF-patienter i ENGAGE AF-TIMI 48. Der er en faldende hændelsesrate ved stigende CrCl i begge behandlingsgrupper.

**Tabel 7: Antal større blødningshændelser pr. CrCl-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, sikkerhedsanalyse under behandling<sup>a</sup>**

CrCl- undergruppe (ml/min.)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	Antal hændelser	Hændel- sesrate (%/år)	n	Antal hændelser	Hændel- sesrate (%/år)	
≥ 30 til ≤ 50	1.302	96	3,91	1.305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 til ≤ 70	2.093	148	3,31	2.106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 til ≤ 90	1.661	108	2,88	1.703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 til ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 til ≤ 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)

**Tabel 8: Antal dødelige blødningshændelser pr. CrCl-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, sikkerhedsanalyse under behandling<sup>a</sup>**

CrCl- undergruppe (ml/min.)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	Antal hændelser	Hændel- sesrate (%/år)	n	Antal hændelser	Hændel- sesrate (%/år)	
≥ 30 til ≤ 50	1.302	9	0,36	1.305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 til ≤ 70	2.093	8	0,18	2.106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 til ≤ 90	1.661	10	0,26	1.703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 til ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 til ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

**Tabel 9: Antal intrakraniale blødningshændelser pr. CrCl-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, sikkerhedsanalyse under behandling<sup>a</sup>**

CrCl- undergruppe (ml/min.)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	Antal hændelser	Hændel- sesrate (%/år)	n	Antal hændelser	Hændel- sesrate (%/år)	
≥ 30 til ≤ 50	1.302	16	0,64	1.305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 til ≤ 70	2.093	19	0,42	2.106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 til ≤ 90	1.661	17	0,44	1.703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 til ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 til ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Forkortelser: N = antal personer i mITT-population samlet studieperiode, mITT = modificeret intention-to-treat, n = antal patienter i undergruppen, HR = hazard ratio versus warfarin, CI = konfidensinterval.

\*HR blev ikke beregnet, hvis antallet af hændelser < 5 i en behandlingsgruppe.

<sup>a</sup> Under behandling: Tid fra første dosis af studielægemiddel til den sidste dosis plus 3 dage.

I undergruppeanalyser for personer i behandlingsgruppen med 60 mg, hvor dosis blev reduceret til 30 mg i ENGAGE-AF-TIMI 48 for legemsvægt ≤ 60 kg, moderat nedsat nyrefunktion eller samtidig

anvendelse af P-gp-hæmmere, havde 104 (3,05 % pr. år) af de personer, der fik dosisreduceret edoxaban 30 mg, og 166 (4,85 % pr. år) af de personer, der fik dosisreduceret warfarin, en svær blødningshændelse [HR (95 %): 0,63 (0,50; 0,81)].

I ENGAGE AF-TIMI 48-studier var der en signifikant forbedring i nettoresultatet for kliniske hændelser (første apopleksianfald, SEE, svær blødning eller mortalitet af alle årsager, mITT-population, samlet studieperiode), der favoriserede edoxaban, HR (95 % CI): 0,89 (0,83; 0,96),  $p = 0,0024$ , når behandlingsgruppen, der fik edoxaban 60 mg, blev sammenlignet med warfarin.

#### *Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelsen af recidiverende DVT og LE (VTE)*

Det kliniske edoxabanprogram ved venøs tromboemboli (VTE) var designet til at påvise virkning og sikkerhed for edoxaban ved behandling af DVT og LE og til at forebygge recidiverende DVT og LE.

I det pivotale Hokusai-VTE-studie blev 8.292 personer randomiseret til at få en indledende heparinbehandling (enoxaparin eller ufraktioneret heparin) efterfulgt af edoxaban 60 mg en gang dagligt eller det middel, der sammenlignes med. I den sammenlignende arm blev personer, der fik indledende heparinbehandling samtidigt med warfarin, titreret til et mål for INR på 2,0 til 3,0 efterfulgt af warfarin alene. Behandlingsvarigheden var fra 3 måneder op til 12 måneder, hvilket var bestemt af investigatoren baseret på patientens kliniske udtryk.

Hovedparten af patienter behandlet med edoxaban var af kaukasisk herkomst (69,6 %) og af asiatisk herkomst (21,0 %), 3,8 % var sorte, og 5,3 % blev kategoriseret som anden race.

Behandlingsvarigheden var mindst 3 måneder for 3.718 (91,6 %) personer, der fik edoxaban, versus 3.727 (91,4 %) personer, der fik warfarin; mindst 6 måneder for 3.495 (86,1 %) personer, der fik edoxaban, versus 3.491 (85,6 %) personer, der fik warfarin; og 12 måneder for 1.643 (40,5 %) personer, der fik edoxaban, versus 1.659 (40,4 %) personer, der fik warfarin.

Det primære endepunkt for virkning var tilbagevending af symptomatisk VTE defineret som sammensætningen af recidiverende, symptomatisk DVT, ikke-dødelig, symptomatisk LE og dødelig LE hos personerne i løbet af den 12-måneders studieperiode. De sekundære resultater for virkning omfattede det sammensatte kliniske resultat af recidiverende VTE og mortalitet af alle årsager.

Edoxaban 30 mg én gang dagligt blev anvendt til personer med en eller flere af de følgende kliniske faktorer: moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30 - 50 ml/min.), legemsvægt  $\leq 60$  kg og samtidig anvendelse af specifikke P-gp-hæmmere.

I Hokusai-VTE-studiet (tabel 10) blev det vist, at edoxaban var non-inferior i forhold til warfarin for det primære virkningsresultat, recidiverende VTE, som forekom hos 130 ud af 4.118 personer (3,2 %) i edoxabangruppen versus 146 af 4.122 personer (3,5 %) i warfaringruppen [HR (95 % CI): 0,89 (0,70; 1,13),  $p < 0,0001$  for non-inferioritet]. I warfaringruppen var medianen for TTR, INR 2,0 til 3,0) 65,6 %. For personer, der mødte op med LE (med eller uden DVT), havde 47 (2,8 %) personer, der fik edoxaban, og 65 (3,9 %) personer, der fik warfarin, en recidiverende VTE [HR (95 % CI): 0,73 (0,50; 1,06)].

**Tabel 10: Virkningsresultater fra Hokusai-VTE-studiet – mITT-population, samlet studieperiode**

Primære endepunkt <sup>a</sup>	Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduceret) (N = 4.118)	Warfarin (N = 4.122)	Edoxaban vs. warfarin HR (95% CI) <sup>b</sup> p-værdi <sup>c</sup>
Alle personer med symptomatisk recidiverende VTE <sup>c</sup> , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-værdi < 0,0001 (non-inferioritet)
LE med eller uden DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Dødelig LE eller dødsfald, hvor LE ikke kan udelukkes	24 (0,6)	24 (0,6)	
Ikke-dødelig LE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Kun DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Forkortelser: CI = konfidensinterval, DVT = dyb venetrombose, mITT = modificeret intention-to-treat, HR = Hazard Ratio vs. warfarin, n = antal personer med hændelser, N = antal personer i mITT-population, LE = lungeemboli, VTE = venøse tromboemboliske hændelser.

- <sup>a</sup> Det primære endepunkt for virkning er adjudikeret symptomatisk, recidiverende VTE (det vil sige det sammensatte endepunkt med DVT, ikke-dødelig LE og dødelig LE).
- <sup>b</sup> Det tosidede CI for HR er baseret på Cox proportional hazards-regressionsmodellen, der inkluderer behandling og følgende stratificeringsfaktorer for randomisering som kovarianser: foreliggende diagnose (LE med eller uden DVT, kun DVT), risikofaktorer ved baseline (midlertidige faktorer, alle andre) og behovet for 30 mg edoxaban/edoxaban placebo-dosis ved randomisering (ja/nej).
- <sup>c</sup> p-værdien er for den prædefinerede non-inferioritetsmargin på 1,5.

For de personer, hvor dosis blev reduceret til 30 mg (hovedsageligt lav legemsvægt eller nyrefunktion) havde 15 (2,1 %) personer, der fik edoxaban og 22 (3,1 %) af de personer, der fik warfarin, recidiverende VTE [HR (95 % CI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Det andet sammensatte endepunkt med recidiverende VTE og mortalitet af alle årsager opstod hos 138 personer (3,4 %) i edoxaban-gruppen og hos 158 personer (3,9 %) i warfarin-gruppen [HR (95 % CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Resultaterne for mortalitet af alle årsager (bedømte dødsfald) i Hokusai-VTE var 136 (3,3 %) for personer, der tog edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduceret), i modsætning til 130 (3,2 %) for warfarin.

I en præspecificeret undergruppeanalyse af personer med LE blev 447 (30,6 %) og 483 (32,2 %) af personerne i behandling med hhv. edoxaban og warfarin identificeret som havende LE og N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP)  $\geq$  500 pg/ml. Det primære virkningsresultat opstod hos 14 (3,1 %) og 30 (6,2 %) af personer i behandling med hhv. edoxaban og warfarin [HR (95 % CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Resultaterne for virkning for præspecificerede større undergrupper (med dosisreduktion som påkrævet), herunder alder, legemsvægt, køn og nyrefunktionsstatus var i overensstemmelse med de primære virkningsresultater for den samlede population, der blev undersøgt i studiet.

Det primære endepunkt for sikkerhed var klinisk relevant blødning (svær eller klinisk relevant ikke svær).

Tabel 11 opsummerer bedømte blødningshændelser for analysesættet for sikkerhed i behandlingsperioden.

Der var en signifikant risikoreduktion i edoxabangruppen sammenlignet med warfarin for det primære sikkerhedsendepunkt med klinisk relevant blødning, en sammensætning af svær blødning eller klinisk

relevant ikke svær (CRNM)-blødning, som opstod hos 349 ud af 4.118 personer (8,5 %) i edoxaban-gruppen og hos 423 af 4.122 personer (10,3 %) i warfarin-gruppen [HR (95 % CI): 0,81 (0,71; 0,94), p = 0,004 for superioritet].

**Tabel 11: Blødningshændelser i Hokusai-VTE-studiet – analyse af sikkerhed i behandlingsperioden<sup>a</sup>**

	<b>Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduceret) (N = 4.118)</b>	<b>Warfarin (N = 4.122)</b>
<b>Klinisk relevant blødning (Svær og CRNM),<sup>b</sup> n (%)</b>		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
Median (95 % CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-værdi	0,004 (for superioritet)	
<b>Svær blødning n (%)</b>		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
Median (95 % CI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH dødelig	0	6 (0,1)
ICH ikke-dødelig	5 (0,1)	12 (0,3)
<b>CRNM-blødning</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
Median (95 % CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
<b>Alle blødninger</b>		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
Median (95 % CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Forkortelser: ICH = intrakraniell blødning, HR = hazard ratio vs. warfarin, CI = konfidensinterval, N = antallet af personer i sikkerhedspopulationer, n = antal hændelser, CRNM = klinisk relevant ikke svær

<sup>a</sup> I behandlingsperioden: Tid fra første dosis af studielægemiddel til den sidste dosis plus 3 dage.

<sup>b</sup> Primært endepunkt for sikkerhed: Klinisk relevant blødning (sammensætning af svær og klinisk relevant ikke svær blødning).

I undergruppeanalyser for personer, hvor dosis blev reduceret til 30 mg i Hokusai-VTE-studiet for legemsvægt ≤ 60 kg, moderat nedsat nyrefunktion eller samtidig anvendelse af P-gp-hæmmere, havde 58 (7,9 %) af personerne på dosisreduceret edoxaban 30 mg og 92 (12,8 %) af personerne på warfarin en svær blødning eller CRNM-hændelse [HR (95 %): 0,62 (0,44, 0,86)].

I Hokusai-VTE-studiet var nettoresultatet for kliniske udfald (recidiverende VTE, svære blødninger eller mortalitet af alle årsager, mITT-population, samlet studieperiode) HR (95 % CI) 1,00 (0,85; 1,18), når edoxaban blev sammenlignet med warfarin.

#### *Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos NVAF-patienter med høj CrCl (CrCl > 100 ml/min)*

Der blev udført et dedikeret, randomiseret, dobbeltblindet studie (E314) hos 607 NVAF-patienter med høj CrCl (CrCl > 100 ml/min, målt med Cockcroft-Gault-formlen) med det primære formål at evaluere farmakokinetikken/farmakodynamikken af et doseringsprogram med edoxaban 60 mg en gang dagligt vs. 75 mg en gang dagligt. Studiet inkluderede i tillæg til det primære farmakokinetiske/farmakodynamiske endepunkt evalueringen af de kliniske endepunkter apopleksi og blødning i løbet af en 12-måneders behandlingsperiode.

En edoxabandosis på 75 mg en gang dagligt i undergruppen med høj CrCl (> 100 ml/min) gav som forventet en ~25 % forhøjet eksponering sammenlignet med en edoxabandosis på 60 mg en gang dagligt.



Antallet af personer, der oplevede virkningshændelser med det adjudikerede sammensatte endepunkt apopleksi/transitorisk iskæmisk anfald (TIA)/systemisk embolisk hændelse (SEE), var begrænset og omfattede 2 hændelser med apopleksi i gruppen med edoxaban 60 mg (0,7 %; 95 % CI: 0,1 % til 2,4 %) og 3 hændelser med apopleksi i gruppen med edoxaban 75 mg (1 %, 95 % CI: 0,2 % til 2,9 %). Adjudikerede større blødningshændelser opstod hos 2 (0,7 %; 95 % CI: 0,1 % til 2,4 %) personer i gruppen med edoxaban 60 mg sammenlignet med 3 (1,0 %; 95 % CI: 0,2 % til 2,9 %) personer i gruppen med edoxaban 75 mg. Ud af de 2 større blødninger i gruppen med edoxaban 60 mg var 1 i et kritisk område/organ (intraokulært), og den anden større blødning var en intramuskulær blødning. Ud af de 3 større blødninger i gruppen med edoxaban 75 mg opstod 2 i et kritisk område/organ (intracerebralt/1 hændelse med dødelig udgang), og 1 var en blødning i den øvre den af mave-tarmkanalen (livstruende). Der var også 9 (3 %) klinisk relevante ikke-større (CRNM)-blødninger i gruppen med edoxaban 60 mg og 7 (2,3 %) CRNM-blødninger i gruppen med edoxaban 75 mg.

Udover det kliniske studie E314 blev der udført et prospektivt, multinationalt observationsstudie med flere centre efter godkendelse (ETNA-AF) i 10 europæiske lande, hvilket inkluderede 13.980 personer. I denne population havde 1.826 en CrCl > 100 ml/min, og de fik edoxaban 60 mg i overensstemmelse med doseringskriterierne udstukket i produktresuméet. De årlige hyppigheder af det sammensatte endepunkt iskæmisk apopleksi eller systemisk emboli var 0,39 %/år, og større blødningshændelser opstod hos 0,73 %/år.

Samlet set viser data fra ENGAGE AF, E314 og ETNA-AF, at patienter med NVAF og høj CrCl i behandling med edoxaban 60 mg forventes at have en årlig hyppighed af iskæmisk apopleksi/systemisk emboli  $\leq 1$  %. En forøgelse af dosis over 60 mg hos NVAF-patienter med høj CrCl (> 100 ml/min) forventes ikke at give mere beskyttelse mod apopleksi, og det kan være forbundet med flere bivirkninger. Derfor anbefales et behandlingsprogram med edoxaban 60 mg en gang dagligt til disse patienter efter en nøje evaluering af den individuelle tromboemboliske risiko og blødningsrisiko (se pkt. 4.4.).

#### *Patienter, der gennemgår kardiovertering*

Et multicenter, prospektivt, randomiseret, åbent studie med blindet endepunktsevaluering (ENSURE-AF) blev udført ved randomisering af 2199 forsøgspersoner (oral antikoagulant-naïve og forbehandlede) med NVAF, hvor kardiovertering var planlagt, til sammenligning af edoxaban 60 mg en gang dagligt med enoxaparin/warfarin til opretholdelse af et terapeutisk INR på 2,0-3,0 (randomiseret 1:1), gennemsnitlig TTR på warfarin var 70,8 %. I alt 2149 forsøgspersoner blev behandlet med enten edoxaban (N = 1067) eller enoxaparin/warfarin (N = 1082). Forsøgspersonerne i edoxaban-behandlingsgruppen fik 30 mg en gang dagligt, hvis en eller flere af følgende kliniske faktorer var til stede: moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-50 ml/min.), lav legemsvægt ( $\leq 60$  kg) eller samtidig anvendelse af specifikke P-gp-hæmmere. Størstedelen af forsøgspersonerne i edoxaban- og warfarin-grupperne fik udført kardiovertering (henholdsvis 83,7 % og 78,9 %) eller blev auto-konverteret (henholdsvis 6,6 % og 8,6 %). TEE-styret (inden for 3 dage efter initiering) eller traditionel kardiovertering (mindst 21 dage efter forbehandling) blev anvendt. Forsøgspersonerne blev opretholdt på behandlingen i 28 dage efter kardiovertering.

Det primære virkningsudfald bestod af det sammensatte udfald af alle tilfælde af apopleksi, SEE, MI og CV-mortalitet. Der forekom i alt 5 (0,5 %, 95 % CI 0,15 %-1,06 %) hændelser hos forsøgspersoner i edoxaban-gruppen (N = 1095) og 11 (1,0 %, 95 % CI 0,50 %-1,78 %) hændelser i warfarin-gruppen (N = 1104), odds ratio (OR) 0,46 (95 % CI 0,12-1,43), ITT-analysesættet fra den samlede studieperiode med en gennemsnitlig varighed på 66 dage.

Det primære sikkerhedsudfald var det sammensatte udfald af tilfælde af svær og CRNM-blødning. Der forekom i alt 16 (1,5 %, 95 % CI 0,86 %-2,42 %) hændelser hos forsøgspersoner i edoxaban-gruppen (N = 1067) og 11 (1,0 %, 95 % CI 0,51 %-1,81 %) hændelser i warfarin-gruppen (N = 1082), OR 1,48 (95% CI 0,64-3,55), sikkerhedsanalysesæt fra behandlingsperioden.

Dette eksplorative studie viste lave hyppigheder af svær og CRNM-blødning og tromboemboli i de to behandlingsgrupper i forbindelse med kardiovertering.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med edoxaban i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved forebyggelse af arterietrombose, behandling af tromboemboli og forebyggelse af tromboemboli (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Edoxaban absorberes med maksimale plasmakoncentrationer i løbet af 1 - 2 timer. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 62 %. Mad øger den maksimale eksponering i varierende grad, men det har en minimal virkning på den totale eksponering. Edoxaban blev administreret sammen med eller uden mad i ENGAGE AF-TIMI 48- og Hokusai-VTE-studierne. Edoxaban er dårligt opløseligt ved pH på 6.0 eller derover. Samtidig administration af protonpumpehæmmere gav ingen relevant påvirkning af eksponeringen for edoxaban.

I et studie med 30 raske personer var gennemsnitlige værdier for både AUC og  $C_{max}$  for 60 mg edoxaban administreret som en knust tablet oralt, blandet med æblemos eller opslæmmet i vand via en nasogastrisk sonde, bioækvivalente med den intakte tablet. På baggrund af den forventede, dosisproportionale farmakokinetiske profil for edoxaban er det sandsynligt, at biotilgængelighedsresultaterne fra dette studie er gældende for lavere edoxabandoser.

### Fordeling

Dispositionen er bifasisk. Fordelingsvoluminet er 107 (19,9) L-gennemsnit (SD). In-vitro plasma-proteinbindingsgraden er ca. 55 %. Der er ingen klinisk relevant akkumulation af edoxaban (akkumulationsforhold 1/14) med dosering en gang dagligt. Der opnås steady-state-koncentrationer i løbet af 3 dage.

### Biotransformation

Uændret edoxaban er den primære form i plasma. Edoxaban metaboliseres via hydrolyse (medieret af carboxylesterase 1), konjugation eller oxidation med CYP3A4/5 (< 10 %). Edoxaban har tre aktive metabolitter, den primære metabolit (M-4), der dannes ved hydrolyse, er aktiv og når op på under 10 % af eksponeringen fra udgangsstoffet hos raske personer. Eksponeringen for andre metabolitter er under 5 %. Edoxaban er et substrat for efflux-transporterproteinet P-gp, men det er ikke et substrat for optagelsestransportproteiner, såsom organisk aniontransportprotein-polyprotein OATP1B1, organisk aniontransportprotein OAT1 eller OAT3 eller organisk kationtransportprotein OCT2. Den aktive metabolit er et substrat for OATP1B1.

### Elimination

Hos raske personer er den totale clearance estimeret til 22 ( $\pm$  3) l/time, 50 % udskilles via nyrerne (11 l/time). Nyreclearance finder sted for ca. 35 % af den administrerede dosis. Metabolisme og galde-/tarmudskillelse udgør den resterende clearance.  $T_{1/2}$  for oral administration er 10 - 14 timer.

### Linearitet/non-linearitet

Edoxaban udviser omtrent dosisproportional farmakokinetik for doser på 15 mg til 60 mg hos raske personer.

## Specielle populationer

### *Ældre*

Efter der er taget hensyn til nyrefunktionen og legemsvægten, havde alderen ingen yderligere klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken for edoxaban i en populationsfarmakokinetisk analyse af det pivotale fase III-studie af NVAf (ENGAGE AF-TIMI 48).

### *Nedsat nyrefunktion*

Plasma-AUC for personer med let ( $\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/min.}$ ), moderat ( $\text{CrCl} 30 - 50 \text{ ml/min.}$ ) og svært ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min.}$ , men som ikke gennemgår dialyse) nedsat nyrefunktion var forhøjet med hhv. 32 %, 74 % og 72 % i forhold til personer med normal nyrefunktion. Hos patienter med nedsat nyrefunktion ændres den metaboliske profil, og der dannes en større mængde aktive metabolitter. Der er en lineær korrelation mellem plasmakoncentrationen af edoxaban og anti-FXa-aktivitet uanset nyrefunktion.

Personer med ESRD, der gennemgik peritonealdialyse, havde en 93 % højere total eksponering sammenlignet med raske personer.

Populationsfarmakokinetisk modellering indikerer, at eksponeringerne omtrent fordobles hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ( $\text{CrCl} 15 - 29 \text{ ml/min.}$ ) i forhold til patienter med normal nyrefunktion.

Tabel 12 nedenfor viser anti-FXa-aktiviteten for edoxaban pr. CrCl-kategori for hver indikation.

**Tabel 12: Anti-FXa-aktiviteten for edoxaban pr. CrCl-kategori**

Edoxaban Dosis	CrCl (ml/min.)	Edoxaban Anti-FXa-aktivitet efter dosis (IE/ml) <sup>1</sup>	Edoxaban Anti-FXa-aktivitet før dosis (IE/ml) <sup>2</sup>
Median [2,5 – 97,5 % interval]			
<b>Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli: NVAF</b>			
30 mg en gang dagligt	≥ 30 til ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg en gang dagligt*	> 50 til ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	> 70 til ≤ 90	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	> 90 til ≤ 110	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	> 110 til ≤ 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]
<b>Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af tilbagevendende DVT og LE (VTE)</b>			
30 mg en gang dagligt	≥ 30 til ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg en gang dagligt*	> 50 til ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	> 70 til ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	> 90 til ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	> 110 til ≤ 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]

\*Dosisreduktion til 30 mg for lav legemsvægt ≤ 60 kg eller specifik samtidig hæmning af P-gp

<sup>1</sup> Efter dosis svarer til C<sub>max</sub> (prøver efter dosis blev taget 1 – 3 timer efter administration af edoxaban)

<sup>2</sup> Før dosis svarer til C<sub>min</sub>

Selvom behandling med edoxaban ikke kræver rutinemæssige kontroller, kan virkningen på antikoagulation estimeres ved en kalibreret kvantitativ anti-FXa-analyse, hvilket kan være nyttigt i ekstraordinære tilfælde, hvor kendskabet til eksponeringen over for edoxaban kan hjælpe med at belyse kliniske beslutninger, f.eks. overdoseringer og akut kirurgi (se også pkt. 4.4).

En 4-timers hæmodialyse reducerede den total eksponering for edoxaban med under 9 %.

#### *Nedsat leverfunktion*

Patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion udviste en farmakokinetik og farmakodynamik, der var sammenlignelig med deres matchede raske kontrolgruppe. Edoxaban er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

### *Køn*

Efter der er taget hensyn til legemsvægten, havde kønnet ingen yderligere klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken for edoxaban i en populationsfarmakokinetisk analyse af fase III-studiet i NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

### *Etnisk oprindelse*

I en populationsfarmakokinetisk analyse af ENGAGE AF-TIMI 48-studiet var den maksimale og totale eksponering hos asiatiske patienter og ikke-asiatiske patienter sammenlignelige.

### *Legemsvægt*

I en populationsfarmakokinetisk analyse af ENGAGE AF-TIMI 48-studiet i NVAF, var  $C_{max}$  og AUC forhøjet hos patienter med medianen for lav legemsvægt (55 kg) med hhv. 40 % og 13 % sammenlignet med patienter med medianen for høj legemsvægt (84 kg). I de kliniske studier i fase III (både for indikationerne NVAF og VTE) fik patienter med en legemsvægt  $\leq 60$  kg en 50 % dosisreduktion af edoxaban, og de havde sammenlignelige virkninger og mindre blødninger sammenlignet med warfarin.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

PT, INR, aPTT og anti-FXa korrelerer lineært med edoxabankoncentrationerne.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale eller fototoksicitet.

### Reproduktionstoksikologi

Edoxaban viste vaginal blødning ved højere doser hos rotter og kaniner, men det havde ingen virkning på reproduktionsevnen hos hunrotterne.

Hos rotter blev der ikke observeret nogen virkning på fertiliteten hos han- og hunrotter.

I dyrereproduktionsforsøg viste kaniner en øget forekomst af galdeblærevariationer ved en dosering på 200 mg/kg, hvilket er ca. 65 gange den maksimalt anbefalede, humane dosis (maximum recommended human dose, MRHD) på 60 mg/dag baseret på det totale legemsoverfladeareal i  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Der opstod et øget graviditetstab efter implantationen hos hhv. rotter ved 300 mg/kg/dag (ca. 49 gange MRHD) og hos kaniner ved 200 mg/kg/dag (ca. 65 gange MRHD).

Edoxaban blev udskilt i mælken hos diegivende rotter.

### Miljøriskovurdering

Det aktive stof edoxabantosilat er persisterende i miljøet (for anvisninger i bortskaffelse, se pkt. 6.6).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne

Mannitol (E421)  
Pregelatineret stivelse  
Crospovidon (E1202)  
Hydroxypropylcellulose (E463)

Magnesiumstearat (E470b)

### Filmovertræk

Hypromellose (E464)

Macrogol (8000)

Titandioxid (E171)

Talcum (E553b)

Carnaubavoks

#### *Roteas 15 mg filmovertrukne tabletter*

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

#### *Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter*

Rød jernoxid (E172)

#### *Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter*

Gul jernoxid (E172)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

5 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

### Roteas 15 mg filmovertrukne tabletter

PVC/aluminiumblisters i kartoner med 10 filmovertrukne tabletter.

Perforerede PVC/aluminiumsblisters med enkeltdoser i kartoner med 10 x 1 filmovertrukne tabletter.

### Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter

PVC/aluminiumblisters i kartoner med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmovertrukne tabletter.

Perforerede PVC/aluminiumsblisters med enkeltdoser i kartoner med 10 x 1, 50 x 1 og

100 x 1 filmovertrukne tabletter.

HDPE-flasker med et polypropylen (PP)-skruelåg, der indeholder 90 filmovertrukne tabletter.

### Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter

PVC/aluminiumblisters i kartoner med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmovertrukne tabletter.

Perforerede PVC/aluminiumsblisters med enkeltdoser i kartoner med 10 x 1, 50 x 1 og 100 x

1 filmovertrukne tabletter.

HDPE-flasker med et polypropylen (PP)-skruelåg, der indeholder 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Roteas 15 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter

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

Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. april 2017

Dato for seneste fornyelse:

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen, Bayern  
Tyskland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før lancering af Roteas i hver enkelt medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen være enig med den nationale kompetente myndighed (NCA) om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammets mål er at reducere risikoen for alvorlige blødninger eller hæmoragi hos patienter, der behandles med Roteas, ved at sikre, at den person, der skal ordinere medicinen, er bekendt med denne risiko, og give vejledning i passende patientudvælgelse, korrekt dosering samt håndtering af risikoen.

Programmets mål er også at sikre, at læger og sundhedspersonale, der planlægger at ordinere Roteas, er bekendt med patientkortet, og at kortet udleveres til og gennemgås sammen med alle patienter, der behandles med Roteas.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hver medlemsstat, hvor Roteas markedsføres, sikre, at alle læger og alt sundhedspersonale, der forventes at anvende Roteas, forsynes med følgende uddannelsesmateriale:

- Produktresuméet (SPC)
- Ordinationsguide til læger og sundhedspersonale
- Patientkort

Ordinationsguiden til læger og sundhedspersonale skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Relevant information om risikoen for blødning
- Oplysninger om den population, der potentielt har den største blødningsrisiko
- Kontraindikationer
- Anbefalinger til dosisjustering i risikopopulationer, herunder patienter med nedsat nyre- og leverfunktion, lav legemsvægt og samtidig anvendelse af visse P-gp-hæmmere
- Vejledning i skift fra eller til Roteas-behandling
- Vejledning i relation til operation eller invasivt indgreb og midlertidig seponering
- Håndtering af situationer med overdosering og hæmoragi
- Anvendelse af koagulationstests og tolkning heraf
- At alle patienter skal forsynes med et patientkort og rådgives om:
  - Tegn og symptomer på blødning, og hvornår de skal søge hjælp hos en læge eller sundhedspersonale
  - Vigtigheden af at overholde behandlingen
  - Nødvendigheden af at have patientkortet på sig hele tiden
  - Nødvendigheden af at informere læger eller sundhedspersonale om, at de tager Roteas, hvis de skal have foretaget en operation eller et invasivt indgreb

Patientkortet skal indeholde følgende sikkerhedsmæssige nøglemeddelelser:

- Tegn eller symptomer på blødning, og hvornår du skal søge hjælp
- Vigtigheden af at overholde behandlingen
- Nødvendigheden af at have patientkortet på sig hele tiden
- Nødvendigheden af at informere læger eller sundhedspersonale om, at de tager Roteas, hvis de skal have foretaget en operation eller et invasivt indgreb

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL 15 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roteas 15 mg filmovertrukne tabletter  
edoxaban

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 15 mg edoxaban (som tosilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertrukne tabletter  
10 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1152/001 10 filmovertrukne tabletter  
EU/1/16/1152/002 10 x 1 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Roteas 15 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER MED 10 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 15 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roteas 15 mg filmovertrukne tabletter  
edoxaban

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ENKELTDOSIS-BLISTER MED 10 x 1 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 15 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roteas 15 mg filmovertrukne tabletter  
edoxaban

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL 30 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter  
edoxaban

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg edoxaban (som tosilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertrukne tabletter  
14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter  
100 filmovertrukne tabletter  
10 x 1 filmovertrukne tabletter  
50 x 1 filmovertrukne tabletter  
100 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Roteas 30 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER MED 10 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 30 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter  
edoxaban

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER MED 14 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 30 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter  
edoxaban

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Man., Tirs., Ons., Tors., Fre., Lør., Søn.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ENKELTDOSISBLISTER MED 10 x 1 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 30 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter  
edoxaban

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE OG ETIKET TIL HDPE-FLASKE TIL 30 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter  
edoxaban

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg edoxaban (som tosilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1152/029 90 filmovertrukne tabletter (HDPE-flaske)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Lægemidlet er receptpligtigt. (kun relevant for flaskens etiket)

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Roteas 30 mg (kun relevant for den ydre æske, ikke relevant for flaskens etiket)

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. (kun relevant for den ydre æske, ikke relevant for flaskens etiket).

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC (kun relevant for den ydre æske, ikke relevant for flaskens etiket)  
SN (kun relevant for den ydre æske, ikke relevant for flaskens etiket)  
NN (kun relevant for den ydre æske, ikke relevant for flaskens etiket)



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL 60 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter  
edoxaban

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 60 mg edoxaban (som tosilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertrukne tabletter  
14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter  
100 filmovertrukne tabletter  
10 x 1 filmovertrukne tabletter  
50 x 1 filmovertrukne tabletter  
100 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Roteas 60 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER MED 10 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 60 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter  
edoxaban

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER MED 14 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 60 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter  
edoxaban

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Man., Tirs., Ons., Tors., Fre., Lør., Søn.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ENKELTDOSISBLISTER MED 10 x 1 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 60 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter  
edoxaban

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE OG ETIKET TIL HDPE-FLASKE TIL 60 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter  
edoxaban

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 60 mg edoxaban (som tosilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1152/030 90 filmovertrukne tabletter (HDPE-flaske)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Lægemidlet er receptpligtigt. (kun relevant for flaskens etiket)

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Roteas 60 mg (kun relevant for den ydre æske, ikke relevant for flaskens etiket)

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. (kun relevant for den ydre æske, ikke relevant for flaskens etiket).

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC (kun relevant for den ydre æske, ikke relevant for flaskens etiket)  
SN (kun relevant for den ydre æske, ikke relevant for flaskens etiket)  
NN (kun relevant for den ydre æske, ikke relevant for flaskens etiket)



## PATIENTKORT

### PATIENTKORT

#### Roteas

filmovertrukne tabletter  
**edoxaban**

Du bør altid have dette kort på dig.

Vis det til sundhedspersonalet, farmaceuten, kirurgen eller tandlægen, før nogen medicinsk behandling eller intervention.

### PATIENTOPLYSNINGER

Patientnavn:

Fødselsdato:

I nødstilfælde bedes du kontakte:

Navn:

Telefonnr.:

### BEHANDLINGSOPLYSNINGER

(Udfyldes af lægen)

Roteas er blevet ordineret med en dosis én gang dagligt på:       mg

Startet den               /               (mm/åå)

Blodtype:

Andre lægemidler/sygdomme:

### ORDINATIONSINFORMATION

For yderligere oplysninger eller i nødstilfælde bedes du kontakte:

Lægens navn:

Telefonnummer, stempel for praksis:

Lægens underskrift:

### INFORMATION TIL SUNDHEDSPERSONALE

- Roteas er en oral antikoagulant faktor Xa-hæmmer.
- Når det er nødvendigt med et invasivt indgreb, skal Roteas stoppes mindst 24 timer i forvejen, og der skal tages passende hensyn.
- Roteas kan øge blødningsrisikoen. I tilfælde af klinisk signifikant blødning skal behandlingen straks stoppes.

- Koagulationstests, såsom international normaliseret ratio (INR), protrombintid (PT) eller aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), er ikke anvendelige til at måle virkningen af Roteas. En kalibreret anti-faktor Xa-analyse kan imidlertid hjælpe med at informere ved kliniske beslutninger.

Se venligst produktresuméet (SPC) for yderligere oplysninger.

Berlin-Chemie [LOGO]

## OM DIN BEHANDLING

Du har fået ordineret Roteas, et antikoagulerende lægemiddel, som fortynder blodet og hjælper med til at forhindre, at du får blodpropper. Det er vigtigt, at du tager din medicin nøjagtigt, som lægen har anvist det.

- Hvis du glemmer en dosis, skal du straks tage den, og derefter fortsætte den følgende dag som normalt – tag ikke det dobbelte af din ordinerede dosis på en enkelt dag.
- Start ikke andre lægemidler (herunder ikke-receptpligtige lægemidler) uden at kontakte lægen.
- Hold ikke op med at tage Roteas uden at kontakte lægen, da det kan øge din risiko for at udvikle en blodprop.
- Læs indlægssedlen, der findes i alle pakninger med Roteas.

## HVORNÅR SKAL DU SØGE LÆGEHJÆLP?

### RISIKO FOR BLØDNING

Når du tager antikoagulerende medicin, såsom Roteas, kan det øge din blødningsrisiko. Det er derfor vigtigt at være opmærksom på de mulige tegn og symptomer på blødning, og **straks** tale med lægen, hvis du oplever et eller flere af følgende:

- Blå mærker eller blødning under huden
- Blod i urinen
- Ophostning af blod
- Opkastning af blod eller materiale, der ligner kaffegrums
- Næseblod eller sår, hvor det tager lang tid at holde op med at bløde
- Sort afføring
- Svimmelhed eller pludselig hovedpine
- Uforklarlig træthed
- Unormal blødning fra skeden, herunder mere kraftig og langvarig menstruation

Kontakt lægen, hvis du oplever usædvanlige symptomer.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Roteas 15 mg filmovertrukne tabletter**  
**Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter**  
**Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter**  
edoxaban

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Roteas
3. Sådan skal du tage Roteas
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Roteas indeholder det aktive stof edoxaban og tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes antikoagulantia. Dette lægemiddel medvirker til at forebygge blodpropper ved at blokere aktiviteten af faktor Xa, som er en vigtig komponent i blodstørkningen.

Roteas anvendes til voksne til at:

- **forebygge dannelsen af blodpropper i hjernen (apopleksi) og i andre blodårer i kroppen**, hvis du har en form for uregelmæssig hjerterytme, der kaldes non-valvulær atrieflimren, og mindst én yderligere risikofaktor, såsom hjertesvigt, tidligere slagtilfælde eller højt blodtryk,
- **behandle blodpropper i blodårerne i benene (dyb venetrombose) og i blodårerne i lungerne (lungeemboli)** samt til at **forebygge, at der opstår nye blodpropper** i blodårerne i ben og/eller lunger.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Roteas

##### Tag ikke Roteas

- hvis du er allergisk over for edoxaban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Roteas (angivet i punkt 6),
- hvis du har en aktiv blødning,
- hvis du har en sygdom eller tilstand, som øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, hjerneskade eller -blødning eller nylig operation i hjernen eller øjnene),
- hvis du tager andre lægemidler for at hindre blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban eller heparin), bortset fra når du skifter antikoagulerende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent,
- hvis du har en leversygdom, som medfører øget risiko for blødning,
- hvis du har ukontrolleret højt blodtryk,
- hvis du er gravid eller ammer.

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Roteas,

- hvis du har en øget blødningsrisiko, hvilket kunne være tilfældet, hvis du har en af følgende tilstande:
  - nyresygdom i slutstadiet, eller hvis du er i dialyse,
  - svær leversygdom,
  - blødningssygdomme,
  - et problem med blodårerne bagest i øjnene (retinopati),
  - nylig blødning i hjernen (intrakraniell eller intracerebral blødning),
  - problemer med blodårerne i hjerne eller rygsøjle,
- hvis du har en mekanisk hjerteklap.

Roteas 15 mg må kun anvendes ved skift fra Roteas 30 mg til en K-vitaminagonist (f.eks. warfarin) (se pkt. 3. Sådan skal du tage Roteas).

Vær ekstra forsigtig med at tage Roteas

- hvis du ved, at du har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper), skal du sige det til lægen, som vil vurdere, om behandlingen skal ændres.

Hvis du skal opereres,

- er det yderst vigtigt, at du tager Roteas før og efter operationen på præcist de tidspunkter, som lægen har angivet. Hvis det er muligt, skal behandlingen med Roteas stoppes mindst 24 timer før en operation. Din læge vil bestemme, hvornår Roteas skal genstartes. I akutte situationer vil din læge hjælpe dig med at bestemme, hvilke forholdsregler der er passende med hensyn til Roteas.

## Børn og unge

Roteas bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Der er ingen information om anvendelse til børn og unge.

## Brug af anden medicin sammen med Roteas

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

*Hvis du tager noget af følgende:*

- visse lægemidler mod svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol),
- lægemidler til behandling af unormal hjerterytme (f.eks. dronedaron, quinidin, verapamil),
- andre lægemidler, der reducerer blodstørkningen (f.eks. heparin, clopidogrel eller K-vitaminantagonister, såsom warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon eller dabigatran, rivaroxaban, apixaban),
- antibiotika (f.eks. erythromycin),
- lægemidler, der forhindrer organafstødning efter transplantation (f.eks. ciclosporin),
- betændelseshæmmende midler og smertestillende lægemidler (f.eks. naproxen eller acetylsalicylsyre),
- antidepressiv medicin (såkaldte selektive serotoningenoptagelseshæmmere eller serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere).

**Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Roteas, da disse lægemidler kan øge virkningen af Roteas og risikoen for uønsket blødning. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Roteas, og om du skal holdes under observation.**

*Hvis du tager nogle af følgende:*

- visse former for medicin til behandling af epilepsi (f.eks. fenytoin, carbamazepin, phenobarbital),
- prikbladet perikon, et naturlægemiddel, der anvendes mod angst og let depression,
- rifampicin, et antibiotikum.

**Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen,** før du tager Roteas, da Roteas virkning kan blive nedsat. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Roteas, og om du skal overvåges.

### **Graviditet og amning**

Tag ikke Roteas hvis du er gravid eller ammer. Hvis der er en mulighed for, at du kan blive gravid, skal du anvende en pålidelig præventionsmetode, mens du tager Roteas. Hvis du bliver gravid, mens du tager Roteas, skal du straks fortælle det til lægen, som vil bestemme, hvilken behandling du skal have.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Roteas påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **3. Sådan skal du tage Roteas**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Så meget skal du tage**

Den anbefalede dosis er en tablet med **60 mg** en gang dagligt.

- **hvis du har nedsat nyrefunktion**, kan din læge reducere dosis til en tablet med **30 mg** en gang dagligt.
- **hvis din legemsvægt er 60 kg eller derunder**, er den anbefalede dosis en tablet med **30 mg** en gang dagligt.
- **hvis din læge har ordineret lægemidler, der kaldes P-gp-hæmmere:** ciclosporin, dronedaron, erythromycin eller ketoconazol, er den anbefalede dosis en tablet med **30 mg** en gang dagligt.

### **Sådan skal du tage tabletten**

Slug tabletten, helst med vand.

Roteas kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis du har problemer med at sluge tabletten hel, skal du tale med lægen om andre måder at tage Roteas på. Tabletten kan knuses og blandes med vand eller æblemos, umiddelbart før du tager den. Hvis det er nødvendigt, kan lægen også give dig den knuste Roteas-tablet via en mavesonde.

### **Din læge kan ændre din behandling med antikoagulantia på følgende måde:**

*Ændring fra K-vitaminantagonister (f.eks. warfarin) til Roteas*

Hold op med at tage K-vitaminantagonisten (f.eks. warfarin). Det er nødvendigt for din læge at tage blodprøver og vil instruere dig i, hvornår du skal begynde at tage Roteas.

*Skift fra non-VKA orale antikoagulantia (dabigatran, rivaroxaban eller apixaban) til Roteas*

Hold op med at tage tidligere lægemidler (f.eks. dabigatran, rivaroxaban eller apixaban), og begynd med at tage Roteas på tidspunktet for den næste planlagte dosis.

*Ændring fra parenteral antikoagulation (f.eks. heparin) til Roteas*

Hold op med at tage antikoagulantia (f.eks. heparin), og start behandling med Roteas på tidspunktet for den næste planlagte antikoagulantia-dosis.

*Skift fra Roteas til K-vitaminantagonister (f.eks. warfarin)*

Hvis du aktuelt tager 60 mg Roteas:

Din læge vil fortælle dig, at du skal reducere din dosis af Roteas til en tablet med 30 mg en gang dagligt og tage den sammen med en K-vitaminantagonist (f.eks. warfarin). Det er nødvendigt for din læge at tage blodprøver og vil instruere dig i, hvornår du skal holde op med at tage Roteas.

Hvis du aktuelt tager 30 mg (dosisreduceret) Roteas:

Din læge vil fortælle dig, at du skal reducere din dosis af Roteas til en tablet med 15 mg en gang dagligt og tage den sammen med en K-vitaminantagonist (f.eks. warfarin). Det er nødvendigt for din læge at tage blodprøver og vil instruere dig i, hvornår du skal holde op med at tage Roteas.

*Skift fra Roteas til non-VKA orale antikoagulantia (dabigatran, rivaroxaban eller apixaban)*

Hold op med at tage Roteas, og start non-VKA antikoagulation (f.eks. dabigatran, rivaroxaban eller apixaban) på tidspunktet for den næste planlagte dosis Roteas.

*Skift fra Roteas til parenteral antikoagulation (f.eks. heparin)*

Hold op med at tage Roteas, og start parenteral antikoagulation (f.eks. heparin) på tidspunktet for den næste planlagte dosis Roteas.

#### **Patienter, der gennemgår kardiovertering (hjertestød):**

Hvis der er brug for, at din unormale hjerterytme bringes tilbage til en normal rytme ved hjælp af en procedure, der kaldes kardiovertering, skal du tage Roteas på de tidspunkter, din læge fortæller dig, for at forebygge blodpropper i hjernen og andre blodkar i kroppen.

#### **Hvis du har taget for meget Roteas**

Fortæl det straks til din læge, hvis du har taget for mange tabletter med Roteas.

Hvis du tager mere Roteas end anbefalet, kan du have en øget blødningsrisiko.

#### **Hvis du har glemt at tage Roteas**

Du bør straks tage tabletten og fortsætte den følgende dag med en tablet en gang dagligt som sædvanligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis på den samme dag som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage Roteas**

Du må ikke holde op med at tage Roteas uden først at kontakte lægen, da Roteas behandler og forebygger alvorlige sygdomme.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Roteas kan som andre lignende lægemidler (lægemidler, der reducerer blodstørkningen) forårsage blødninger, som evt. kan være livstruende. Blødningen kan i nogle tilfælde ikke ses tydeligt.

Hvis du oplever blødningshændelser, der ikke stopper af sig selv, eller hvis du oplever tegn på for kraftig blødning (usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse), skal du straks kontakte lægen.

Lægen kan beslutte at holde dig under nøje observation eller ændre din medicin.

#### **Samlet liste med mulige bivirkninger:**

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- mavesmerter,
- unormale leverblodprøver,
- blødning fra huden eller under huden,
- anæmi (lavt niveau af røde blodlegemer),

- blødning fra næsen,
- blødning fra skeden,
- udslæt,
- blødning i tarmen,
- blødning fra munden og/eller halsen,
- blod i urinen,
- blødning efter en skade (punktur),
- blødning i maven,
- svimmelhed,
- kvalme,
- hovedpine,
- kløe.

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- blødning i øjnene,
- blødning fra et operationssår efter en operation,
- blod i spyttet, når du hoster,
- blødning i hjernen,
- andre typer blødninger,
- nedsat antal blodplader i blodet (hvilket kan påvirke størkningen),
- allergisk reaktion,
- nældefeber.

**Sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- blødning i musklerne,
- blødning i leddene,
- blødning i maven,
- blødning i hjertet,
- blødning inde i kraniet,
- blødning efter et kirurgisk indgreb,
- allergisk shock,
- hævelse af en hvilken som helst del af kroppen som følge af en allergisk reaktion.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.



## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen på hvert blister eller flaske efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Roteas indeholder:

- Aktivt stof: edoxaban (som tosilat).

#### Roteas 15 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 15 mg edoxaban (som tosilat).

#### Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 30 mg edoxaban (som tosilat).

#### Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 60 mg edoxaban (som tosilat).

- Øvrige indholdsstoffer:

#### Roteas 15 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne: mannitol (E421), pregelatineret stivelse, crospovidon (E1202), hydroxypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E470b).

Filmovertræk: hypromellose (E464), macrogol (8000), titandioxid (E171), talcum (E553b), carnaubavoks, rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172).

#### Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne: mannitol (E421), pregelatineret stivelse, crospovidon (E1202), hydroxypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E470b).

Filmovertræk: hypromellose (E464), macrogol (8000), titandioxid (E171), talcum (E553b), carnaubavoks, rød jernoxid (E172).

#### Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne: mannitol (E421), pregelatineret stivelse, crospovidon (E1202), hydroxypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E470b).

Filmovertræk: hypromellose (E464), macrogol (8000), titandioxid (E171), talcum (E553b), carnaubavoks, gul jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

Roteas 15 mg filmovertrukne tabletter er orange, runde (6,7 mm i diameter) og præget med ”DSC L15 ”på den ene side.

De leveres i blisters i kartoner med 10 filmovertrukne tabletter eller blisters med enhedsdoser i kartoner med 10 x 1 filmovertrukne tabletter.

Roteas 30 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde, runde (8,5 mm i diameter) og præget med ”DSC L30 ”på den ene side.

De leveres i blisters i kartoner med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter eller blisters i enhedsdoser i kartoner med 10 x 1, 50 x 1, eller 100 x 1 filmovertrukne tabletter eller i flasker med 90 filmovertrukne tabletter.

Roteas 60 mg filmovertrukne tabletter er gule, runde (10,5 mm i diameter) og præget med ”DSC L60” på den ene side.

De leveres i blisters i kartoner med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter eller blisters i enhedsdoser i kartoner med 10 x 1, 50 x 1, eller 100 x 1 filmovertrukne tabletter eller i flasker med 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

**Fremstiller**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.