

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roteas 15 mg-Filmtabletten  
Roteas 30 mg-Filmtabletten  
Roteas 60 mg-Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Roteas 15 mg-Filmtabletten

Jede 15 mg-Filmtablette enthält 15 mg Edoxaban (als Tosilat).

### Roteas 30 mg-Filmtabletten

Jede 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Edoxaban (als Tosilat).

### Roteas 60 mg-Filmtabletten

Jede 60 mg-Filmtablette enthält 60 mg Edoxaban (als Tosilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

### Roteas 15 mg-Filmtabletten

Orangefarbene, runde Filmtabletten (6,7 mm Durchmesser) mit der Prägung „DSC L15“.

### Roteas 30 mg-Filmtabletten

Rosafarbene, runde Filmtabletten (8,5 mm Durchmesser) mit der Prägung „DSC L30“.

### Roteas 60 mg-Filmtabletten

Gelbe, runde Filmtabletten (10,5 mm Durchmesser) mit der Prägung „DSC L60“.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Roteas wird angewendet zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq$  75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

Roteas wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten).

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### *Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien*

Die empfohlene Dosis ist 60 mg Edoxaban einmal täglich.

Bei NVAF-Patienten sollte die Therapie mit Edoxaban langfristig fortgesetzt werden.

#### *Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTE)*

Nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulans über mindestens 5 Tage ist die empfohlene Dosis 60 mg Edoxaban einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1). Edoxaban und das initial angewendete parenterale Antikoagulans sollen nicht gleichzeitig gegeben werden.

Die Therapiedauer zur Behandlung der TVT und LE (venöse Thromboembolien, VTE) bzw. zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung hinsichtlich des Blutungsrisikos (siehe Abschnitt 4.4) individualisiert werden. Eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) sollte auf der Grundlage von transienten Risikofaktoren (z.B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) und eine längere Therapiedauer auf permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE basieren.

Zur Behandlung von NVAF und VTE beträgt die empfohlene Dosis 30 mg Edoxaban einmal täglich, wenn bei den behandelten Patienten einer oder mehrere der folgenden klinischen Faktoren vorliegen:

- Mäßig oder stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCl) 15 - 50 ml/min)
- Geringes Körpergewicht  $\leq 60$  kg
- Gleichzeitige Anwendung der folgenden P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren: Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol.

**Tabelle 1: Übersicht zur Dosierung bei NVAF und VTE (TVT und LE)**

Übersicht zur Dosierungsanleitung		
Empfohlene Dosis		60 mg Edoxaban einmal täglich
Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem oder mehreren der folgenden klinischen Faktoren:		
Eingeschränkte Nierenfunktion	<i>Mäßige oder schwere Einschränkung (CrCl 15 – 50 ml/min)</i>	30 mg Edoxaban einmal täglich
Geringes Körpergewicht	$\leq 60$ kg	
P-gp-Inhibitoren	<i>Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol</i>	

#### *Vergessene Einnahme*

Wenn die Einnahme einer Edoxaban-Dosis vergessen wurde, soll diese sofort nachgeholt werden; am nächsten Tag ist dann mit der einmal täglichen Einnahme wie empfohlen fortzufahren. Der Patient soll an einem Tag nicht die doppelte Menge der verschriebenen Dosis einnehmen, wenn eine Einnahme vergessen wurde.

### Umstellung auf bzw. von Edoxaban

Eine kontinuierliche Therapie mit Antikoagulanzen ist bei Patienten mit NVAF und VTE wichtig. In bestimmten Situationen kann eine Umstellung der Therapie mit Antikoagulanzen angezeigt sein (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Umstellung der Antikoagulationsbehandlung bei NVAF und VTE (TVT und LE)**

Umstellung auf Edoxaban		
Von	Auf	Empfehlung
Vitamin-K-Antagonist (VKA)	Edoxaban	VKA absetzen und mit Edoxaban beginnen, wenn die International Normalised Ratio (INR) $\leq 2,5$ beträgt.
Orale Nicht-VKA-Antikoagulanzen <ul style="list-style-type: none"><li>• Dabigatran</li><li>• Rivaroxaban</li><li>• Apixaban</li></ul>	Edoxaban	Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban absetzen und mit Edoxaban zum Zeitpunkt der nächsten Dosis des oralen Antikoagulans beginnen (siehe Abschnitt 5.1).
Parenterale Antikoagulanzen	Edoxaban	Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig angewendet werden. Subkutanes Antikoagulans (d. h. niedermolekulares Heparin [NMH], Fondaparinux): Subkutanes Antikoagulans absetzen und mit Edoxaban zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Dosis des subkutanen Antikoagulans beginnen.
		Intravenöses unfraktioniertes Heparin (UFH): Infusion beenden und mit Edoxaban 4 Stunden später beginnen.

Umstellung von Edoxaban		
Von	Auf	Empfehlung
Edoxaban	VKA	<p>Während der Umstellung von Edoxaban auf den VKA besteht die Möglichkeit einer unzureichenden Antikoagulation. Während jeder Umstellung auf ein anderes Antikoagulans ist eine fortlaufend ausreichende Antikoagulation sicherzustellen.</p> <p><i>Orale Option:</i> Patienten, die derzeit mit 60 mg behandelt werden, nehmen Edoxaban 30 mg einmal täglich zusammen mit einer entsprechenden VKA-Dosis.</p> <p>Bei Patienten, die (wegen eines oder mehrerer der folgenden klinischen Faktoren: mäßige oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 15 – 50 ml/min), geringes Körpergewicht oder Anwendung zusammen mit bestimmten P-gp-Inhibitoren) derzeit mit einer Dosis von 30 mg behandelt werden, ist Edoxaban in einer Dosierung von 15 mg einmal täglich zusammen mit einer entsprechenden VKA-Dosis anzuwenden.</p> <p>Zur schnellen Erzielung eines stabilen INR-Wertes zwischen 2 und 3 sollten die Patienten keine Aufsättigungsdosis von VKA einnehmen. Es wird empfohlen, die Erhaltungsdosis des VKA bzw. eine frühere Einnahme eines VKA zu berücksichtigen, oder einen VKA-Behandlungsalgorithmus, der sich am INR-Wert orientiert, in Übereinstimmung mit der lokalen Vorgehensweise anzuwenden.</p> <p>Nach Erreichen eines INR-Wertes <math>\geq 2,0</math> sollte Edoxaban abgesetzt werden. Die meisten Patienten (85 %) sollten einen INR-Wert <math>\geq 2,0</math> innerhalb einer 14-tägigen gleichzeitigen Anwendung von Edoxaban und VKA erreichen. Es wird empfohlen, Edoxaban nach 14 Tagen abzusetzen und die Titration des VKA fortzusetzen, um einen INR-Wert zwischen 2 und 3 zu erreichen.</p> <p>Es wird empfohlen, während der ersten 14 Tage der gleichzeitigen Anwendung den INR-Wert mindestens 3 Mal zu messen, und zwar kurz vor der täglichen Einnahme von Edoxaban, um den Einfluss von Edoxaban auf die INR-Messungen zu minimieren. Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und VKA kann den INR-Wert nach der Einnahme von Edoxaban um bis zu 46 % erhöhen.</p>

Umstellung von Edoxaban		
		<i>Parenterale Option:</i> Edoxaban absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Edoxaban-Dosis ein parenterales Antikoagulans und einen VKA geben. Sobald ein stabiler INR-Wert von $\geq 2,0$ erreicht ist, wird das parenterale Antikoagulans abgesetzt und mit dem VKA allein weiterbehandelt.
Edoxaban	Orale Nicht-VKA-Antikoagulanzen	Edoxaban absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Edoxaban-Dosis mit dem Nicht-VKA-Antikoagulans beginnen.
Edoxaban	Parenterale Antikoagulanzen	Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig angewendet werden. Edoxaban absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Edoxaban-Dosis mit dem parenteralen Antikoagulans beginnen.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Es ist keine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Nierenfunktion sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Edoxaban-Behandlung durch Berechnung der CrCl bewertet werden, um Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (d. h. CrCl  $< 15$  ml/min) auszuschließen und bei Patienten mit einer CrCl von 15 – 50 ml/min (30 mg einmal täglich) und bei Patienten mit einer CrCl  $> 50$  ml/min (60 mg einmal täglich) die richtige Edoxaban-Dosis anzuwenden und bei Patienten mit erhöhter CrCl die richtige Entscheidung bezüglich der Anwendung von Edoxaban zu treffen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nierenfunktion sollte auch dann beurteilt werden, wenn vermutet wird, dass es während der Behandlung zu einer Veränderung der Nierenfunktion gekommen ist (z. B. Hypovolämie, Dehydratation, und bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln).

Die während der klinischen Entwicklung von Edoxaban zur Bestimmung der Nierenfunktion (CrCl in ml/min) angewendete Methode war die Cockcroft-Gault-Methode. Die Formel lautet wie folgt:

- Für Kreatinin in  $\mu\text{mol/l}$ :

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ bei Frauen})}{\text{Serumkreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Für Kreatinin in mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ bei Frauen})}{72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}}$$

Diese Methode wird für die Bestimmung der CrCl von Patienten vor und während der Edoxaban-Behandlung empfohlen.

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl  $> 50 - 80$  ml/min) ist die empfohlene Dosis 60 mg Edoxaban einmal täglich.

Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 15 – 50 ml/min) ist die empfohlene Dosis 30 mg Edoxaban einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (TNI) ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ) oder Dialysepatienten wird die Anwendung von Edoxaban nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Edoxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird Edoxaban nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist die empfohlene Dosis 60 mg Edoxaban einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2). Edoxaban sollte bei Patienten mit leichten bis mäßigen Einschränkungen der Leberfunktion mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit erhöhten Leberenzymen (Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST)  $> 2 \times$  oberer Normwert (ULN, Upper Limit of Normal)) oder einem Gesamtbilirubin-Wert  $\geq 1,5 \times$  ULN wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Edoxaban sollte in dieser Patientengruppe deshalb mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Vor Beginn einer Behandlung mit Edoxaban sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden.

#### *Körpergewicht*

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\leq 60 \text{ kg}$  ist die empfohlene Dosis 30 mg Edoxaban einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Geschlecht*

Es ist keine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Gleichzeitige Anwendung von Roteas und P-Glycoprotein (P-gp)-Inhibitoren*

Bei Patienten, die Roteas und einen der P-gp-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin und Ketoconazol gleichzeitig einnehmen, ist die empfohlene Dosis 30 mg Roteas einmal täglich (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron, Chinidin oder Verapamil ist keine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Roteas zusammen mit anderen P-gp-Inhibitoren einschließlich HIV-Proteasehemmern wurde nicht untersucht.

#### *Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen*

Die Behandlung mit Roteas kann bei Patienten, die möglicherweise eine Kardioversion benötigen, begonnen oder fortgesetzt werden. Bei einer TEE-geleiteten Kardioversion (TEE: transösophageale Echokardiographie) bei Patienten, die nicht zuvor mit Antikoagulanzen behandelt wurden, muss mit der Behandlung mit Roteas mindestens **2 Stunden** vor der Kardioversion begonnen werden, um eine adäquate Antikoagulation sicherzustellen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Kardioversion darf nicht später als 12 Stunden nach der Einnahme von Roteas am Tag des Eingriffs durchgeführt werden.

**Bei allen Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen:** Vor der Kardioversion muss bestätigt werden, dass der Patient Roteas wie verordnet eingenommen hat. Bei Entscheidungen über Einleitung und Dauer der Behandlung sind die gängigen Leitlinien zur Antikoagulantientherapie bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, zu befolgen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Edoxaban kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten, die keine ganzen Tabletten schlucken können, können Roteas-Tabletten zerkleinert, mit Wasser oder Apfelmus gemischt und dann sofort oral verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Alternativ können Roteas-Tabletten zerkleinert, in einer kleinen Menge Wasser suspendiert und sofort durch eine nasogastrale Sonde verabreicht werden, die anschließend mit Wasser gespült werden sollte (siehe Abschnitt 5.2). Zerkleinerte Roteas-Tabletten sind in Wasser und Apfelmus bis zu 4 Stunden stabil.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante akute Blutung.

Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen.

Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein.

Nicht eingestellte schwere Hypertonie.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (LMWH) (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von Edoxaban 15 mg als Monotherapie ist nicht angezeigt, da dies zu einer Wirksamkeitsbeeinträchtigung führen kann. Sie ist nur angezeigt während der Umstellung von einer Behandlung mit 30 mg Edoxaban (bei Patienten, bei denen einer oder mehrere klinische Faktoren für eine erhöhte Exposition vorliegen; siehe Tabelle 1) auf VKA in Verbindung mit einer angemessenen VKA-Dosis (siehe Tabelle 2, Abschnitt 4.2).

#### Blutungsrisiko

Edoxaban erhöht das Blutungsrisiko und kann schwerwiegende, unter Umständen tödlich verlaufende Blutungen hervorrufen. Wie bei anderen Antikoagulanzen wird empfohlen, Edoxaban bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nur mit Vorsicht anzuwenden. Bei schweren Blutungen sollte die Anwendung von Edoxaban abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten, gastrointestinale, urogenitale) und Anämie während der Langzeitbehandlung unter Edoxaban im Vergleich zu einer Therapie mit VKA häufiger beobachtet. Deshalb könnte zusätzlich zur angemessenen klinischen



Überwachung eine Laboruntersuchung des Hämoglobins/Hämatokrits zur Erkennung okkultur Blutungen von Nutzen sein, wenn dieses für angemessen gehalten wird.

Einzelne Subgruppen von Patienten, die nachstehend näher beschrieben werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Diese Patienten müssen nach Behandlungsbeginn sorgfältig auf Anzeichen und Symptome für Blutungskomplikationen und Anämien überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei jedem ungeklärten Hämoglobin- oder Blutdruckabfall sollte nach einer Blutungsquelle gesucht werden.

Die gerinnungshemmende Wirkung von Edoxaban kann mit Standard-Labortests nicht zuverlässig kontrolliert werden.

Ein spezifisches Antidot zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban ist nicht verfügbar (siehe Abschnitt 4.9).

Hämodialyse leistet keinen nennenswerten Beitrag zur Clearance von Edoxaban (siehe Abschnitt 5.2).

### Ältere Patienten

Aufgrund eines potenziell höheren Blutungsrisikos sollte die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und Acetylsalicylsäure (ASS) bei älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Fläche unter der Kurve der Plasmakonzentration (AUC) war bei Personen mit leichter ( $\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/min}$ ), mäßiger ( $\text{CrCl} 30 - 50 \text{ ml/min}$ ) und schwerer ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ , aber noch nicht dialysepflichtiger) Einschränkung der Nierenfunktion gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion um 32 %, 74 % bzw. 72 % erhöht (Angaben zur Dosisreduktion siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten wird Roteas nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Nierenfunktion bei NVAF

Für Edoxaban wurde im Vergleich zu gut eingestelltem Warfarin ein Trend zu einer Wirksamkeitsabnahme mit ansteigender  $\text{CrCl}$  beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 zu ENGAGE AF-TIMI 48 und zusätzlichen Daten aus E314 und ETNA-AF).

Edoxaban sollte bei Patienten mit NVAF und hoher  $\text{CrCl}$  nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos angewendet werden.

Bestimmung der Nierenfunktion: Die  $\text{CrCl}$  sollte zu Beginn der Behandlung bei allen Patienten überwacht werden und die Überwachung sollte auch danach fortgesetzt werden, wenn es klinisch angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.2).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird Edoxaban nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Edoxaban mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit erhöhten Leberenzymen ( $\text{ALT/AST} > 2 \times \text{ULN}$ ) oder einem Gesamtbilirubin-Wert  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$  wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Edoxaban sollte in dieser Patientengruppe deshalb mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Vor Beginn einer Behandlung mit Edoxaban sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Für Patienten, die länger als ein Jahr mit Edoxaban behandelt werden, wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion empfohlen.

### Absetzen wegen eines chirurgischen oder sonstigen Eingriffs

Wenn die Antikoagulation zur Reduktion des Blutungsrisikos bei einem chirurgischen oder sonstigen Eingriff vorübergehend abgesetzt werden muss, dann ist Edoxaban so bald wie möglich und vorzugsweise mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abzusetzen.

Bei der Entscheidung, ob ein Eingriff bis 24 Stunden nach der letzten Dosis von Edoxaban verschoben werden sollte, ist das erhöhte Blutungsrisiko gegen die Dringlichkeit des Eingriffs abzuwägen. Nach dem chirurgischen oder sonstigen Eingriff ist die Behandlung mit Edoxaban wiederaufzunehmen, sobald eine entsprechende Hämostase erreicht ist, wobei zu beachten ist, dass die gerinnungshemmende therapeutische Wirkung von Edoxaban innerhalb von 1 – 2 Stunden einsetzt. Wenn während oder nach dem chirurgischen Eingriff eine orale medikamentöse Therapie nicht möglich ist, dann ist die Anwendung eines parenteralen Antikoagulans in Betracht zu ziehen und anschließend auf die orale Therapie mit Edoxaban einmal täglich umzustellen (siehe Abschnitt 4.2).

### Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, kann das Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören ASS, Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten, andere antithrombotische Substanzen, Fibrinolytika, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und chronisch angewendete nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (siehe Abschnitt 4.5).

### Prothetische Herzklappen und mäßig schwere bis schwere Mitralstenose

Die Anwendung von Edoxaban bei Patienten mit mechanischen Herzklappen, bei Patienten während der ersten 3 Monate nach Implantation einer bioprothetischen Herzklappe mit oder ohne Vorhofflimmern, oder bei Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Mitralstenose wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Edoxaban bei diesen Patienten nicht empfohlen.

### Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten mit Bedarf für eine Thrombolyse oder Lungenembolektomie

Die Anwendung von Edoxaban als Alternative zu UFH bei Patienten mit Lungenembolie, bei denen eine hämodynamische Instabilität vorliegt oder bei denen u. U. eine Thrombolyse oder Lungenembolektomie durchgeführt wird, ist nicht empfehlenswert, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban in diesen klinischen Situationen nicht erwiesen ist.

### Patienten mit akuten Krebserkrankungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban in der Behandlung und/oder Prophylaxe von VTE bei Patienten mit akuten Krebserkrankungen sind nicht erwiesen.

### Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom

Direkt wirkende orale Antikoagulanzen, einschließlich Edoxaban, werden nicht für Patienten mit einer Thrombose in der Krankheitsgeschichte, bei denen ein Antiphospholipid-Syndrom diagnostiziert wurde, empfohlen. Insbesondere bei dreifach positiven Patienten (für Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein I-Antikörper) könnte eine Behandlung mit direkt wirkenden oralen Koagulanzen im Vergleich mit einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie mit einer erhöhten Rate rezidivierender thrombotischer Ereignisse verbunden sein.

## Gerinnungsparameter

Obwohl die Behandlung mit Edoxaban keine Routinekontrolle erfordert, kann seine Wirkung auf die Gerinnungshemmung mithilfe eines kalibrierten quantitativen Anti-Faktor-Xa (Anti-FXa)-Tests bestimmt werden, wodurch in besonderen Situationen, z. B. Überdosierung und Notoperationen, informierte klinische Entscheidungen getroffen werden können (siehe auch Abschnitt 5.2).

Edoxaban bewirkt infolge der Faktor Xa (FXa)-Hemmung eine Verlängerung/Erhöhung von Standard-Gerinnungswerten wie der Prothrombinzeit (PT), des INR-Werts und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Die bei der erwarteten therapeutischen Dosierung zu beobachtenden Veränderungen dieser Gerinnungswerte sind jedoch geringfügig, weisen eine hohe Variabilität auf und sind bei der Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban nicht hilfreich.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Edoxaban wird vorwiegend im oberen Gastrointestinaltrakt (GIT) resorbiert. Somit besteht bei Arzneimitteln oder Krankheitszuständen, welche die Magenentleerung beschleunigen und die Darmmotilität steigern, die Möglichkeit einer verringerten Wirkstofffreisetzung und Resorption von Edoxaban.

#### P-gp-Inhibitoren

Edoxaban ist ein Substrat des Efflux-Transporters P-gp. In pharmakokinetischen (PK) Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban mit den P-gp-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Chinidin oder Verapamil zu erhöhten Edoxaban-Plasmakonzentrationen. Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol erfordert eine Dosisreduktion auf 30 mg einmal täglich. Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und Chinidin, Verapamil oder Amiodaron erfordert nach den klinischen Daten keine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Edoxaban zusammen mit anderen P-gp-Inhibitoren einschließlich Proteasehemmern zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immunschwächevirus (HIV) wurde nicht untersucht.

Edoxaban 30 mg einmal täglich muss während der gleichzeitigen Anwendung mit den folgenden P-gp-Inhibitoren gegeben werden:

- *Ciclosporin*: Die gleichzeitige Anwendung einer Einmalgabe von Ciclosporin 500 mg und einer Einmalgabe von Edoxaban 60 mg führte zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und der maximalen Serumkonzentration ( $C_{max}$ ) um 73 % bzw. 74 %.
- *Dronedaron*: Unter Dronedaron 400 mg zweimal täglich über 7 Tage kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 5 zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und  $-C_{max}$  um 85 % bzw. 46 %.
- *Erythromycin*: Unter Erythromycin 500 mg viermal täglich über 8 Tage kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 7 zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und  $-C_{max}$  um 85 % bzw. 68 %.
- *Ketoconazol*: Unter Ketoconazol 400 mg einmal täglich über 7 Tage kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 4 zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und  $-C_{max}$  um 87 % bzw. 89 %.

Edoxaban 60 mg einmal täglich wird während der gleichzeitigen Anwendung mit den folgenden P-gp-Inhibitoren empfohlen:

- *Chinidin*: Unter Chinidin 300 mg einmal täglich an den Tagen 1 und 4 und dreimal täglich an den Tagen 2 und 3 kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 3 zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC über 24 Stunden um 77 % und der Edoxaban- $C_{max}$  um 85 %.

- *Verapamil*: Unter Verapamil 240 mg einmal täglich über 11 Tage kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 10 zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und  $-C_{\max}$  um jeweils etwa 53 %.
- *Amiodaron*: Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron in einer Dosierung von 400 mg einmal täglich und Edoxaban in einer Dosierung von 60 mg einmal täglich führte zu einer Zunahme der AUC um 40 % und der  $C_{\max}$  um 66 %. Dies wurde nicht als klinisch signifikant betrachtet. In der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 bei NVAf waren die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Studienteilnehmern mit und ohne Amiodaron-Komedikation vergleichbar.

### P-gp-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Edoxaban mit dem P-gp-Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme des mittleren AUC-Wertes von Edoxaban und einer Verkürzung der Halbwertszeit und damit möglicherweise zu einer verminderten pharmakodynamischen Wirkung. Die gleichzeitige Gabe von Edoxaban und anderen P-gp-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann die Plasmakonzentration von Edoxaban senken. Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit P-gp-Induktoren sollte Edoxaban mit Vorsicht angewandt werden.

### P-gp-Substrate

*Digoxin*: Unter Edoxaban 60 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 14 kam es bei gleichzeitiger wiederholter täglicher Gabe von Digoxin 0,25 mg zweimal täglich (Tage 8 und 9) bzw. 0,25 mg einmal täglich (Tage 10 bis 14) zu einem Anstieg der Edoxaban- $C_{\max}$  um 17 %, ohne nennenswerten Einfluss auf AUC oder renale Clearance im Steady State. Als der Einfluss von Edoxaban auf die Digoxin-PK ebenfalls untersucht wurde, fand sich ein Anstieg der  $C_{\max}$  von Digoxin um etwa 28 % und der AUC um 7 %. Dies wurde nicht als klinisch relevant eingestuft. Bei Anwendung von Edoxaban zusammen mit Digoxin ist keine Dosisänderung erforderlich.

### Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR und SSRI/SNRI

*Antikoagulanzen*: Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und anderen Antikoagulanzen ist wegen des erhöhten Blutungsrisikos kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*ASS*: Die gleichzeitige Gabe von ASS (100 mg oder 325 mg) und Edoxaban führte im Vergleich zur alleinigen Gabe des jeweiligen Arzneimittels zu einer Verlängerung der Blutungszeit. Die gleichzeitige Gabe von hochdosierter ASS (325 mg) führte zu einem Anstieg der Edoxaban- $C_{\max}$  und -AUC im Steady State um 35 % bzw. 32 %. Die gleichzeitige chronische Anwendung von hochdosierter ASS (325 mg) und Edoxaban wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von ASS in Dosen über 100 mg sollte nur unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

In klinischen Studien war die gleichzeitige Anwendung von ASS (niedrige Dosierung  $\leq 100$  mg/Tag), anderen Thrombozytenaggregationshemmern und Thienopyridinen erlaubt und führte im Vergleich zu Patienten ohne eine solche Komedikation zu einem etwa 2-fachen Anstieg schwerer Blutungen; allerdings war dieser Anstieg in der Edoxaban- und Warfarin-Gruppe vergleichbar (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von niedrig dosierter ASS ( $\leq 100$  mg) hatte weder nach Einmalgabe noch im Steady State einen Einfluss auf die Edoxaban-Spitzen- oder -Gesamtexposition. Edoxaban kann zusammen mit niedrig dosierter ASS ( $\leq 100$  mg/Tag) angewendet werden.

*Thrombozytenaggregationshemmer*: In der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 war die gleichzeitige Anwendung von Thienopyridinen (z. B. Clopidogrel) als Monotherapie erlaubt und führte vermehrt zu klinisch relevanten Blutungen; allerdings war das Blutungsrisiko unter Edoxaban geringer als unter Warfarin (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Anwendung von Edoxaban zusammen mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie oder mit Fibrinolytika liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor.

*NSAR*: Die gleichzeitige Gabe von Naproxen und Edoxaban führte im Vergleich zur alleinigen Gabe des jeweiligen Arzneimittels zu einer Verlängerung der Blutungszeit. Naproxen hatte keinen Einfluss auf die  $C_{\max}$  und AUC von Edoxaban. In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von NSAR vermehrt zu klinisch relevanten Blutungen. Die langfristige Anwendung von NSAR zusammen mit Edoxaban wird nicht empfohlen.

*SSRI/SNRI*: Wie bei anderen Antikoagulanzen ist es möglich, dass bei einer gleichzeitigen Anwendung von SSRI oder SNRI aufgrund deren berichteter Wirkung auf die Thrombozyten ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht (siehe Abschnitt 4.4).

#### Einfluss von Edoxaban auf andere Arzneimittel

Edoxaban bewirkte einen Anstieg der  $C_{\max}$  von gleichzeitig angewendetem Digoxin um 28 %; die AUC blieb jedoch unbeeinflusst. Edoxaban hatte keinen Einfluss auf die  $C_{\max}$  und AUC von Chinidin.

Edoxaban bewirkte eine Abnahme der  $C_{\max}$  und AUC von gleichzeitig angewendetem Verapamil um 14 % bzw. 16 %.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vermeiden, während der Behandlung mit Edoxaban schwanger zu werden.

#### Schwangerschaft

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban bei Schwangeren sind nicht erwiesen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der möglichen Reproduktionstoxizität und des intrinsischen Blutungsrisikos sowie aufgrund von Hinweisen auf eine Plazentagängigkeit von Edoxaban ist Roteas während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Stillzeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban bei stillenden Frauen sind nicht erwiesen. An Tieren erhobene Daten weisen darauf hin, dass Edoxaban in die Muttermilch übergeht. Daher ist Roteas während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll/die Behandlung zu unterbrechen ist.

#### Fertilität

Es liegen keine speziellen Studien mit Edoxaban zur Untersuchung der Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen vor. In einer Studie zur Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurden keine Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Roteas hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Edoxaban basiert auf zwei Phase-3-Studien (21.105 Patienten mit NVAF und 8.292 Patienten mit VTE (TVT und LE)) und auf Erfahrungen nach der Markteinführung. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Edoxaban-Behandlung sind Epistaxis (7,7 %), Hämaturie (6,9 %) und Anämie (5,3 %).

Blutungen können an jeder Körperstelle auftreten und schwer und sogar tödlich verlaufen (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen aus den beiden zulassungsrelevanten Phase-3-Studien an Patienten mit VTE NVAF für beide Indikationen gepoolt aufgelistet, zusammen mit den Nebenwirkungen, die im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung festgestellt wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit gemäß folgender Konvention klassifiziert:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelle 3: Auflistung der Nebenwirkungen in den Anwendungsgebieten NVAF und VTE**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Anämie	Häufig
Thrombozytopenie	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Anaphylaktischer Schock	Selten
Allergisches Ödem	Selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Schwindelgefühl	Häufig
Kopfschmerzen	Häufig
Intrakranielle Blutung (ICH)	Gelegentlich
Subarachnoidalblutung	Selten
<b>Augenerkrankungen</b>	
Blutung der Konjunktiva/Sklera	Gelegentlich
Intraokulare Blutung	Gelegentlich
<b>Herzkrankungen</b>	
Perikarderguss hämorrhagisch	Selten
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sonstige Blutung	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Epistaxis	Häufig
Hämoptye	Gelegentlich

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Abdominalschmerzen	Häufig
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	Häufig
Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt	Häufig
Mund-/Pharynxblutung	Häufig
Übelkeit	Häufig
Retroperitoneale Blutung	Selten
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Erhöhte Bilirubinwerte im Blut	Häufig
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	Häufig
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Gelegentlich
Erhöhte Transaminasen	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Kutane Weichteilgewebsblutung	Häufig
Ausschlag	Häufig
Juckreiz	Häufig
Nesselfieber	Gelegentlich
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Intramuskuläre Blutung (kein Kompartmentsyndrom)	Selten
Intraartikuläre Blutung	Selten
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutungsquelle	Häufig
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Vaginale Blutung <sup>1</sup>	Häufig
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Blutung an der Punktionsstelle	Häufig
<b>Untersuchungen</b>	
Leberfunktionstest anomal	Häufig
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Blutung am Operationssitus	Gelegentlich
Subdurale Blutung	Selten
Eingriffsbedingte Hämorrhagie	Selten

<sup>1</sup> Die Melderaten basieren auf den Teilnehmerinnen der klinischen Studien. Über vaginale Blutungen wurde bei Frauen unter 50 Jahren häufig, bei Frauen über 50 Jahren gelegentlich berichtet.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Hämorrhagische Anämie*

Aufgrund der pharmakologischen Wirkungsweise kann die Anwendung von Edoxaban mit einem erhöhten Risiko für okkulte oder manifeste Blutungen aus jedem Gewebe oder Organ verbunden sein, die zu posthämorrhagischer Anämie führen können. Anzeichen, Symptome und Schwere (einschließlich eines tödlichen Verlaufs) variieren je nach Lokalisation und Grad oder Ausmaß der

Blutung und/oder der Anämie (siehe Abschnitt 4.9). In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten, gastrointestinale, urogenitale) und Anämie während der Langzeitbehandlung unter Edoxaban häufiger beobachtet als unter VKA Behandlung. Deshalb könnte zusätzlich zur angemessenen klinischen Überwachung eine Laboruntersuchung des Hämoglobins/Hämatokrits zur Erkennung okkultur Blutungen von Nutzen sein, wenn dieses für angemessen gehalten wird. Das Blutungsrisiko kann bei bestimmten Patientengruppen erhöht sein, wie z.B. bei Patienten mit nicht eingestellter, schwerer arterieller Hypertonie und/oder bei Patienten mit gleichzeitiger die Hämostase beeinflussender Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die Menstruationsblutung kann an Intensität und/oder Dauer zunehmen. Blutungskomplikationen können sich als Schwächegefühl, Blässe, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen oder unerklärliche Schwellung sowie Dyspnoe und unerklärlicher Schock zeigen. Bekannte Komplikationen infolge schwerer Blutungen, wie ein Kompartmentsyndrom und Nierenversagen aufgrund einer Hypoperfusion, wurden unter Edoxaban berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzen die Möglichkeit einer Blutung in Betracht gezogen werden.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung mit Edoxaban kann zu Blutungen führen. Die Erfahrungen mit Überdosierungen sind sehr begrenzt.

Ein spezifisches Antidot, das der pharmakodynamischen Wirkung von Edoxaban entgegenwirkt, ist nicht verfügbar.

Zur Verminderung der Resorption kann bei einer Edoxaban-Überdosierung der frühzeitige Einsatz von Aktivkohle erwogen werden. Diese Empfehlung basiert auf der Standardbehandlung von Arzneimittel-Überdosierungen und den für ähnliche Substanzen zur Verfügung stehenden Daten, da der Einsatz von Aktivkohle zur Verminderung der Resorption von Edoxaban in den klinischen Studien zu Edoxaban nicht spezifisch untersucht wurde.

#### Maßnahmen bei Blutungen

Sollte es bei einem mit Edoxaban behandelten Patienten zu einer Blutungskomplikation kommen, dann sollte die nächste Einnahme von Edoxaban verschoben oder die Behandlung ggf. abgesetzt werden. Edoxaban hat eine Halbwertszeit von etwa 10 bis 14 Stunden (siehe Abschnitt 5.2). Die Maßnahmen sollten individuell an den Schweregrad und den Blutungsort angepasst werden. Eine angemessene symptomatische Behandlung, wie zum Beispiel mechanische Kompression (z. B. bei schwerer Epistaxis), chirurgische Hämostase mit entsprechenden Blutstillungsmaßnahmen, Flüssigkeitssubstitution und Kreislaufunterstützung, Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrat oder gefrorenes Frischplasma, je nachdem, ob mit der Blutung eine Anämie oder Koagulopathie einhergeht) oder Thrombozytenkonzentrate, könnte bei Bedarf angewendet werden.

Bei lebensbedrohlichen Blutungen, die mit Maßnahmen, wie z. B. Transfusion oder Hämostase nicht beherrscht werden können, kann die Gabe eines Prothrombinkomplex-Konzentrates (PPSB) in einer Dosierung von 50 I.E./kg die Wirkungen von Edoxaban 30 Minuten nach Ende der Infusion aufheben.

Auch die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa (r-FVIIa) ist zu erwägen. Es liegen jedoch nur begrenzte klinische Erfahrungen mit dem Einsatz dieses Präparats bei mit Edoxaban behandelten Patienten vor.



Bei schweren Blutungen ist gegebenenfalls (sofern vorhanden) ein Gerinnungsspezialist konsiliarisch hinzuzuziehen.

Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die gerinnungshemmende Aktivität von Edoxaban beeinflussen.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Antifibrinolytika (Tranexamsäure, Aminocapronsäure) bei Patienten vor, die mit Edoxaban behandelt wurden. Es gibt weder eine wissenschaftliche Begründung für einen Nutzen von, noch Erfahrungen mit der Gabe systemischer Hämostatika (Desmopressin, Aprotinin) bei Patienten, die mit Edoxaban behandelt wurden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Edoxaban dialysierbar ist.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, direkte Faktor Xa-Inhibitoren;  
ATC-Code: B01AF03

#### Wirkmechanismus

Edoxaban ist ein hoch selektiver, direkter und reversibler Inhibitor von FXa, der Serinprotease in der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade. Edoxaban hemmt den freien FXa und die Prothrombinase-Aktivität. Die FXa-Hemmung in der Gerinnungskaskade vermindert die Thrombinbildung, verlängert die Gerinnungszeit und vermindert das Risiko einer Thrombusbildung.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Edoxaban bewirkt ein rasches Einsetzen der pharmakodynamischen Wirkungen innerhalb von 1 - 2 Stunden; dies entspricht dem Zeitpunkt der maximalen Edoxaban-Exposition ( $C_{max}$ ). Die mithilfe des Anti-FXa-Tests gemessenen pharmakodynamischen Wirkungen sind vorhersagbar und korrelieren mit der Edoxaban-Dosis und -Konzentration. Infolge der FXa-Hemmung verlängert Edoxaban auch die Gerinnungszeit in Tests wie der Bestimmung der PT und der aPTT. Bei der therapeutischen Dosierung ist zwar damit zu rechnen, dass Veränderungen dieser Gerinnungswerte zu beobachten sind, doch sind diese Veränderungen geringfügig, weisen eine hohe Variabilität auf und sind bei der Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban nicht hilfreich.

#### *Auswirkungen auf Gerinnungsmarker bei der Umstellung von Rivaroxaban, Dabigatran oder Apixaban auf Edoxaban*

In klinisch-pharmakologischen Studien erhielten gesunde Probanden Rivaroxaban 20 mg einmal täglich, Dabigatran 150 mg zweimal täglich oder Apixaban 5 mg zweimal täglich, gefolgt von einer Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 4. Die Auswirkungen auf die PT und weitere Biomarker der Gerinnung (z. B. Anti-FXa-Aktivität, aPTT) wurden gemessen. Nach der Umstellung auf Edoxaban an Tag 4 entsprach der PT-Wert dem an Tag 3 unter Rivaroxaban bzw. Apixaban gemessenen. Für Dabigatran wurde nach Edoxaban-Gabe bei vorausgegangener Behandlung mit Dabigatran eine höhere aPTT-Aktivität beobachtet als nach Behandlung mit Edoxaban allein. Dies wird auf den Carry-over-Effekt der Dabigatran-Behandlung zurückgeführt, führte jedoch nicht zu einer verlängerten Blutungszeit.

Auf Basis dieser Daten kann die erste Edoxaban-Gabe bei Umstellung von diesen Antikoagulanzen auf Edoxaban zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Dosis des bisherigen Antikoagulans erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### *Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien*

Das klinische Entwicklungsprogramm für Edoxaban bei Vorhofflimmern war darauf ausgelegt, die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosisstufen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin bei der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit NVAF und mäßigem bis hohem Risiko für Schlaganfälle und systemische embolische Ereignisse (SEE) nachzuweisen.

In der zulassungsrelevanten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 (einer ereignisgesteuerten, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie der Phase 3 im Double-Dummy-Design) wurden 21.105 Patienten mit einem mittleren CHADS<sub>2</sub>-Score von 2,8 für kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq$  75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall, in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert: Edoxaban 30 mg einmal täglich, Edoxaban 60 mg einmal täglich oder Warfarin. In beiden Edoxaban-Behandlungsgruppen wurde die Dosis für Patienten halbiert, bei denen einer oder mehrere der folgenden klinischen Faktoren vorlagen: mäßige Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 30 – 50 ml/min), geringes Körpergewicht ( $\leq$  60 kg) oder gleichzeitige Anwendung bestimmter P-gp-Inhibitoren (Verapamil, Chinidin, Dronedaron).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der kombinierte Endpunkt bestehend aus Schlaganfall und SEE. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehörten: kombinierter Endpunkt bestehend aus Schlaganfall, SEE und kardiovaskulärer (KV) Mortalität; bedeutendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event = MACE), ein kombinierter Endpunkt bestehend aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt (MI), nicht-tödlichem Schlaganfall, nicht-tödlichem SEE und Tod infolge von KV Ursachen oder Blutungen; kombinierter Endpunkt bestehend aus Schlaganfall, SEE und Gesamtmortalität.

Die mediane Dauer der Arzneimittel-Exposition lag sowohl in der Edoxaban 60 mg- als auch in der Edoxaban 30 mg-Behandlungsgruppe bei 2,5 Jahren. Der mediane Beobachtungszeitraum im Rahmen der Studie lag sowohl in der Edoxaban 60 mg- als auch in der Edoxaban 30 mg-Behandlungsgruppe bei 2,8 Jahren. Die mediane Exposition in Patientenjahren betrug in der 60 mg-Behandlungsgruppe 15.471 und in der 30 mg-Behandlungsgruppe 15.840; der mediane Beobachtungszeitraum in Patientenjahren betrug in der 60 mg-Behandlungsgruppe 19.191 und in der 30 mg-Behandlungsgruppe 19.216.

In der Warfarin-Gruppe lag die mediane TTR (Time in Therapeutic Range = Zeit im therapeutischen Bereich, INR 2,0 bis 3,0) bei 68,4 %.

Die Hauptwirksamkeitsanalyse war darauf ausgerichtet, die Nichtunterlegenheit von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin beim ersten während der Behandlung oder innerhalb von 3 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis aufgetretenen Schlaganfall oder SEE im modifizierten Intention-To-Treat (mITT)-Kollektiv zu zeigen. Die Dosis von 60 mg Edoxaban war Warfarin im Hinblick auf den primären Wirksamkeitsendpunkt Schlaganfall oder SEE nicht unterlegen (die Obergrenze des 97,5 %-KI des Hazard Ratio (HR) lag unterhalb der vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsmarge von 1,38) (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Schlaganfälle und systemische embolische Ereignisse (SEE) in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 - mITT, On-Treatment**

Primärer Endpunkt	Edoxaban 60 mg (reduzierte Dosis 30 mg) (N = 7.012)	Warfarin (N = 7.012)
<b>Erster Schlaganfall/erstes SEE<sup>a</sup></b>		
n	182	232
Ereignisrate (%/J.) <sup>b</sup>	1,18	1,50
HR (97,5 %-KI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-Wert für die Nichtunterlegenheit <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Erster ischämischer Schlaganfall</b>		
n	135	144
Ereignisrate (%/J.) <sup>b</sup>	0,87	0,93
HR (95 %-KI)	0,94 (0,75; 1,19)	
<b>Erster hämorrhagischer Schlaganfall</b>		
n	40	76
Ereignisrate (%/J.) <sup>b</sup>	0,26	0,49
HR (95 %-KI)	0,53 (0,36; 0,78)	
<b>Erstes SEE</b>		
n (%/J.) <sup>a</sup>	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95 %-KI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio versus Warfarin, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl Ereignisse, mITT = modifiziertes Intent-To-Treat-Kollektiv, N = Anzahl Patienten im mITT-Kollektiv, SEE = systemisches embolisches Ereignis, J. = Jahr.

<sup>a</sup> Ein Studienteilnehmer kann in mehr als einer Reihe berücksichtigt sein.

<sup>b</sup> Die Ereignisrate (%/J.) wird als Anzahl von Ereignissen/Patientenjahr-Exposition berechnet.

<sup>c</sup> Der zweiseitige p-Wert basiert auf der Nichtunterlegenheitsmarge von 1,38.

Im Gesamtstudienzeitraum kam es im ITT-Kollektiv (dem Überlegenheit zeigenden Analyseset) bei 296 Patienten in der Edoxaban 60 mg-Behandlungsgruppe (1,57 % pro Jahr) und bei 337 Patienten in der Warfarin-Gruppe (1,80 % pro Jahr) zu einem adjudizierten Schlaganfall oder SEE. Beim Vergleich mit den mit Warfarin behandelten Patienten betrug die HR in der Edoxaban 60 mg-Behandlungsgruppe 0,87 (99 % KI: 0,71, 1,07, p = 0,08 für Überlegenheit).

In Subgruppenanalysen ergab sich für Patienten in der 60 mg-Behandlungsgruppe, deren Dosis in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 (wegen eines Körpergewichts von  $\leq 60$  kg, einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion oder der gleichzeitigen Anwendung von P-gp-Inhibitoren) auf 30 mg reduziert wurde, eine Ereignisrate von 2,29 % pro Jahr für den primären Endpunkt gegenüber einer Ereignisrate von 2,66 % pro Jahr bei den entsprechenden Studienteilnehmern in der Warfarin-Gruppe [HR (95 %-KI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in vorab festgelegten wichtigen Subgruppen (jeweils ggf. mit Dosisreduktion), darunter die nach den Kriterien Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Nierenfunktionsstatus, vorausgegangener Schlaganfall/vorausgegangene TIA, Diabetes und P-gp-Inhibitoren definierten, entsprachen generell den für den primären Wirksamkeitsendpunkt im Gesamtkollektiv der Studie erhaltenen Ergebnissen.

Die HR (Edoxaban 60 mg vs. Warfarin) für den primären Endpunkt in den Prüfzentren mit einer geringeren Durchschnittszeit des INR-Wertes im therapeutischen Bereich (INR TTR) betrug für Warfarin 0,73-0,80 für die drei niedrigsten Quartile (INR TTR  $\leq 57,7$  % bis  $\leq 73,9$  %). In den Prüfzentren mit der am besten eingestellten Warfarin-Therapie (viertes Quartil mit mehr als 73,9 % der INR-Werte im therapeutischen Bereich) betrug dieser Wert 1,07.

Es bestand eine statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen der Wirkung von Edoxaban und der von Warfarin auf das Behandlungsergebnis der Hauptstudie (Schlaganfall/SEE) und die Nierenfunktion (p-Wert 0,0042; mITT, Gesamtzeitraum der Studie).

Tabelle 5 zeigt ischämische Schlaganfälle/SEE nach CrCl-Kategorie bei NVAf-Patienten in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48. In beiden Behandlungsgruppen sinkt die Ereignisrate mit zunehmender CrCl.

**Tabelle 5: Anzahl der ischämischen Schlaganfälle/SEE nach CrCl-Kategorie in der Studie ENGAGE AF-TIMI-48, mITT-Analyse-Set der Gesamtstudie**

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

Abkürzungen: CrCl = Kreatinin-Clearance; N = Anzahl der Teilnehmer im mITT-Kollektiv über den Gesamtstudienzeitraum; mITT = modifiziertes Intent-to-Treat-Kollektiv; n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe; HR = Hazard Ratio versus Warfarin; KI = Konfidenzintervall.

\*Die HR wurde nicht berechnet, wenn die Anzahl der Ereignisse in einer Behandlungsgruppe < 5 lag.

Innerhalb der Nierenfunktions-Subgruppen waren die sekundären Wirksamkeitsendpunkte konsistent mit denen für den primären Endpunkt.

Für den ITT-Gesamtstudienzeitraum erfolgte eine Prüfung auf Überlegenheit.

Zu Schlaganfällen und SEE kam es in der Edoxaban 60 mg-Behandlungsgruppe bei weniger Patienten als in der Warfarin-Gruppe (1,57 % bzw. 1,80 % pro Jahr); die entsprechende HR beträgt 0,87 (99 %-KI: 0,71; 1,07; p = 0,0807 für Überlegenheit).

Für die vorab festgelegten kombinierten Endpunkte wurden für den Vergleich der Edoxaban 60 mg-Behandlungsgruppe mit Warfarin folgende HR (99 %-KI) erhalten: für Schlaganfall, SEE und kardiovaskuläre (KV) Mortalität 0,87 (0,76; 0,99), für MACE 0,89 (0,78; 1,00) und für Schlaganfall, SEE und Gesamtmortalität 0,90 (0,80; 1,01).

Für die Gesamtmortalität (adjudizierte Todesfälle) wurden in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 bei den mit Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduziert) behandelten Patienten 769 (3,99 % pro Jahr) Todesfälle verzeichnet, gegenüber 836 (4,35 % pro Jahr) unter Warfarin [HR (95 %-KI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Die Gesamtmortalität (adjudizierte Todesfälle) nach Nierenfunktions-Subgruppen (Edoxaban vs. Warfarin): CrCl 30 bis ≤ 50 ml/min [HR (95 %-KI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl > 50 bis < 80 ml/min [HR (95 %-KI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCl ≥ 80 ml/min [HR (95 %-KI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduziert) führte zu einer im Vergleich zu Warfarin geringeren kardiovaskulären Mortalitätsrate [HR (95 %-KI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Adjudizierte Wirksamkeitsdaten für die kardiovaskuläre Mortalität nach Nierenfunktions-Subgruppen (Edoxaban vs. Warfarin): CrCl 30 bis ≤ 50 ml/min [HR (95 %-KI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl > 50 bis < 80 ml/min [HR (95 %-KI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCl ≥ 80 ml/min [HR (95 %-KI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Primärer Sicherheitsendpunkt war das Auftreten schwerer Blutungen.

Hinsichtlich des Auftretens schwerer Blutungen bestand in der Edoxaban 60 mg-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Warfarin-Gruppe eine signifikante Risikoreduktion (2,75 % bzw. 3,43 % pro Jahr) [HR (95 %-KI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], ICH (0,39 % bzw. 0,85 % pro Jahr) [HR (95 %-KI): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001]; Entsprechendes gilt auch für andere Arten von Blutungen (Tabelle 6).

Auch die Reduktion tödlich verlaufener Blutungen war in der Edoxaban 60 mg-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Warfarin-Gruppe signifikant (0,21 % bzw. 0,38 %) [HR (95 %-KI): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 für Überlegenheit], in erster Linie wegen der Reduktion tödlicher intrakranieller Blutungen [HR (95 %-KI): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

**Tabelle 6: Blutungsereignisse in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 - Sicherheitsanalyse *On-Treatment* Periode**

	<b>Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduziert) (N = 7.012)</b>	<b>Warfarin (N = 7.012)</b>
<b>Schwere Blutung</b>		
n	418	524
Ereignisrate (%/J.) <sup>a</sup>	2,75	3,43
HR (95 %-KI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-Wert	0,0009	
<b>ICH<sup>b</sup></b>		
n	61	132
Ereignisrate (%/J.) <sup>a</sup>	0,39	0,85
HR (95 %-KI)	0,47 (0,34; 0,63)	
<b>Tödliche Blutung</b>		
n	32	59
Ereignisrate (%/J.) <sup>a</sup>	0,21	0,38
HR (95 %-KI)	0,55 (0,36; 0,84)	
<b>CRNM Blutung</b>		
n	1.214	1.396
Ereignisrate (%/J.) <sup>a</sup>	8,67	10,15
HR (95 %-KI)	0,86 (0,80; 0,93)	
<b>Jegliche bestätigte Blutung<sup>c</sup></b>		
n	1.865	2.114
Ereignisrate (%/J.) <sup>a</sup>	14,15	16,40
HR (95 %-KI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Abkürzungen: ICH = intrakranielle Blutung, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, KI = Konfidenzintervall, CRNM = Clinically Relevant Non-Major (klinisch relevante nicht schwere [Blutung]), n = Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignissen, N = Anzahl Studienteilnehmer im Sicherheitskollektiv, J. = Jahr.

<sup>a</sup> Die Ereignisrate (%/J.) wird als Anzahl Ereignisse/Patientenjahr-Exposition berechnet.

<sup>b</sup> ICH umfasst primär hämorrhagische Schlaganfälle, Subarachnoidalblutungen, epi-/subdurale Blutungen und ischämische Schlaganfälle mit sekundär schweren Blutungen. Bei der ICH-Zählung berücksichtigt sind alle ICH-Ereignisse, die auf den elektronischen Prüfbögen „Adjudicated Cerebrovascular and Non-Intracranial bleed eCRF“ gemeldet und von den „Adjudikatoren“ bestätigt wurden.

<sup>c</sup> „Jegliche bestätigte Blutung“ umfasst alle Blutungen, die vom Adjudikator als klinisch manifest definiert wurden.

Hinweis: Ein/e bestimmte/r Studienteilnehmer/in kann in mehr als einer Unterkategorie erfasst sein, wenn es bei ihm/ihr zu einem Ereignis gekommen ist, das in die jeweiligen Kategorien fällt. Das erste Ereignis einer bestimmten Kategorie wird bei der Analyse berücksichtigt.

Die Tabellen 7, 8 und 9 zeigen massive, tödlich verlaufende bzw. intrakranielle Blutungen nach CrCl-Kategorie bei NVAf-Patienten in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48. In beiden Behandlungsgruppen sinkt die Ereignisrate mit zunehmender CrCl.

**Tabelle 7: Anzahl der massiven Blutungsereignisse nach CrCl-Kategorie in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, Sicherheitsanalyse *On-Treatment*<sup>a</sup>**

CrCl-Subgruppe (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (95 % KI)
	n	Anzahl der Ereignisse	Ereignis-rate (%/Jahr)	n	Anzahl der Ereignisse	Ereignis-rate (%/Jahr)	
≥ 30 bis ≤ 50	1.302	96	3,91	1.305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 bis ≤ 70	2.093	148	3,31	2.106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 bis ≤ 90	1.661	108	2,88	1.703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 bis ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 bis ≤ 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)

**Tabelle 8: Anzahl der tödlich verlaufenden Blutungsereignisse nach CrCl-Kategorie in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, Sicherheitsanalyse *On-Treatment*<sup>a</sup>**

CrCl-Subgruppe (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (95 % KI)
	n	Anzahl der Ereignisse	Ereignis-rate (%/Jahr)	n	Anzahl der Ereignisse	Ereignis-rate (%/Jahr)	
≥ 30 bis ≤ 50	1.302	9	0,36	1.305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 bis ≤ 70	2.093	8	0,18	2.106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 bis ≤ 90	1.661	10	0,26	1.703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 bis ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 bis ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

**Tabelle 9: Anzahl der intrakraniellen Blutungsereignisse nach CrCl-Kategorie in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, Sicherheitsanalyse *On-Treatment*<sup>a</sup>**

CrCl-Subgruppe (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (95 % KI)
	n	Anzahl der Ereignisse	Ereignis-rate (%/Jahr)	n	Anzahl der Ereignisse	Ereignis-rate (%/Jahr)	
≥ 30 bis ≤ 50	1.302	16	0,64	1.305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 bis ≤ 70	2.093	19	0,42	2.106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 bis ≤ 90	1.661	17	0,44	1.703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 bis ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 bis ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Abkürzungen: N = Anzahl der Teilnehmer im mITT-Kollektiv für den Gesamtstudienzeitraum; mITT = modifiziertes Intent-to-Treat-Kollektiv; n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe; HR = Hazard Ratio versus Warfarin; KI = Konfidenzintervall.

\* Die HR wurde nicht berechnet, wenn die Anzahl der Ereignisse in einer Behandlungsgruppe < 5 lag.

<sup>a</sup> *On-Treatment*: Zeitraum von der ersten Dosis des Studienarzneimittels bis zur letzten Dosis plus 3 Tage.

In Subgruppenanalysen wurde für Patienten in der 60 mg-Behandlungsgruppe, deren Dosis in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 wegen eines Körpergewichts von ≤ 60 kg, einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion oder der gleichzeitigen Anwendung von P-gp-Inhibitoren auf 30 mg reduziert wurde, in 104 Fällen (3,05 % pro Jahr) unter der auf 30 mg reduzierten Edoxaban-Dosis im Vergleich zu 166 Patienten (4,85 % pro Jahr) unter einer reduzierten Warfarin-Dosis ein schweres Blutungsereignis verzeichnet [HR (95 %-KI): 0,63 (0,50; 0,81)].

In der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 fand sich beim Vergleich der Edoxaban 60 mg-Behandlungsgruppe mit der Warfarin-Gruppe eine signifikante Verbesserung des klinischen Gesamtergebnisses („Net Clinical Outcome“: erster Schlaganfall, SEE, schwere Blutung bzw. Gesamtmortalität; mITT-Kollektiv, Gesamtdauer der Studie) zugunsten von Edoxaban, HR (95 %-KI): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024.

*Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTE)*

Das klinische Entwicklungsprogramm für Edoxaban bei venöser Thromboembolie (VTE) war darauf ausgelegt, die Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban in der Behandlung von TVT und LE sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nachzuweisen.

In der zulassungsrelevanten Studie Hokusai-VTE wurden 8.292 Patienten randomisiert und erhielten im Anschluss an eine initiale Heparintherapie (Enoxaparin oder unfraktioniertes Heparin) entweder Edoxaban 60 mg einmal täglich oder die Vergleichssubstanz. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten die initiale Heparintherapie zusammen mit Warfarin, welches auf einen INR-Zielwert zwischen 2,0 und 3,0 titriert wurde, und anschließend Warfarin allein. Die Behandlungsdauer betrug zwischen 3 Monaten und bis zu 12 Monaten und wurde vom Prüfer anhand der klinischen Charakteristika des jeweiligen Patienten festgelegt.

Die Mehrzahl der mit Edoxaban behandelten Patienten gehörten den Ethnien kaukasisch-weiß (69,6 %) und asiatisch (21,0 %) an; 3,8 % waren Patienten schwarzer Hautfarbe und 5,3 % entfielen auf die Kategorie „Andere Ethnie“.



Die Therapiedauer betrug mindestens 3 Monate bei 3.718 (91,6 %) der Edoxaban-Patienten versus 3.727 (91,4 %) der Warfarin-Patienten, mindestens 6 Monate bei 3.495 (86,1 %) der Edoxaban-Patienten versus 3.491 (85,6 %) der Warfarin-Patienten und 12 Monate bei 1.643 (40,5 %) der Edoxaban-Patienten versus 1.659 (40,4 %) der Warfarin-Patienten.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war eine rezidivierende symptomatische VTE, definiert als kombinierter Endpunkt bestehend aus rezidivierenden symptomatischen TVT, nicht-tödlichen symptomatischen LE und tödlichen LE, bei den Studienteilnehmern während des 12-monatigen Studienzeitraums. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehörte das kombinierte klinische Verlaufskriterium bestehend aus rezidivierenden VTE und Gesamtmortalität.

Edoxaban 30 mg einmal täglich wurde bei Studienteilnehmern mit einem oder mehreren der folgenden klinischen Faktoren angewendet: mäßige Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 30 – 50 ml/min); Körpergewicht ≤ 60 kg; gleichzeitige Anwendung bestimmter P-gp-Inhibitoren.

In der Studie Hokusai-VTE (Tabelle 10) wurde für Edoxaban beim primären Wirksamkeitsendpunkt rezidivierende VTE der Nachweis der Nichtunterlegenheit gegenüber Warfarin erbracht; dieses Endpunktereignis trat bei 130 von 4.118 Patienten (3,2 %) in der Edoxaban-Gruppe versus 146 von 4.122 Patienten (3,5 %) in der Warfarin-Gruppe auf [HR (95 %-KI): 0,89 (0,70; 1,13); p < 0,0001 für Nichtunterlegenheit]. In der Warfarin-Gruppe lag die mediane TTR (INR 2,0 bis 3,0) bei 65,6 %. Bei den Patienten, die wegen LE (mit oder ohne TVT) in die Studie aufgenommen wurden, kam es in 47 Fällen (2,8 %) unter Edoxaban und in 65 Fällen (3,9 %) unter Warfarin zu einer rezidivierenden VTE [HR (95 %-KI): 0,73 (0,50; 1,06)].

**Tabelle 10: Wirksamkeitsergebnisse der Studie Hokusai-VTE – mITT-Kollektiv, Gesamtstudienzeitraum**

Primärer Endpunkt <sup>a</sup>	Edoxaban 60 mg (reduzierte Dosis 30 mg) (N = 4.118)	Warfarin (N = 4.122)	Edoxaban vs. Warfarin HR (95 %-KI) <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>
Alle Studienteilnehmer mit rezidivierenden symptomatischen VTE, <sup>c</sup> n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-Wert < 0,0001 (Nichtunterlegenheit)
LE mit oder ohne TVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Tödliche LE oder Tod, bei dem LE als Todesursache nicht ausgeschlossen werden kann	24 (0,6)	24 (0,6)	
Nicht-tödliche LE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Nur TVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, TVT = tiefe Venenthrombose; mITT = modifiziertes Intent-To-Treat-Kollektiv; HR = Hazard Ratio vs. Warfarin; n = Anzahl von Patienten mit Ereignissen; N = Anzahl von Patienten im mITT-Kollektiv; LE = Lungenembolie; VTE = venöse thromboembolische Ereignisse.

<sup>a</sup> Der primäre Wirksamkeitsendpunkt sind adjudizierte symptomatische rezidivierende VTE (d. h. kombinierter Endpunkt bestehend aus TVT, nicht-tödlicher LE und tödlicher LE).

<sup>b</sup> Die HR, die zweiseitigen KI basieren auf dem proportionalen Hazards-Regressions-Modell nach Cox, das die Behandlung und folgende Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung als Covariablen einschließt: Diagnose bei Vorstelligwerden des Patienten (LE mit oder ohne TVT, nur TVT), Risikofaktoren bei Studienbeginn (vorübergehende Faktoren, alle anderen) und Bedarf für eine 30-mg-Edoxaban-/Edoxaban-Placebo-Dosis bei der Randomisierung (Ja/Nein).

<sup>c</sup> Der p-Wert gilt für die vorab festgelegte Nichtinferioritätsmarge von 1,5.

Bei den Patienten, deren Dosis (vorwiegend wegen geringen Körpergewichts oder Nierenfunktionseinschränkung) auf 30 mg reduziert wurde, kam es in 15 Fällen (2,1 %) unter Edoxaban und in 22 Fällen (3,1 %) unter Warfarin zu einer rezidivierenden VTE [HR (95 %-KI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Der sekundäre kombinierte Endpunkt bestehend aus rezidivierenden VTE und Gesamtmortalität trat bei 138 Patienten (3,4 %) in der Edoxaban-Gruppe und 158 Patienten (3,9 %) in der Warfarin-Gruppe ein [HR (95 %-KI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Für die Gesamtmortalität (adjudizierte Todesfälle) wurden in der Studie Hokusai-VTE bei den mit Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduziert) behandelten Patienten 136 (3,3 %) Todesfälle verzeichnet, gegenüber 130 (3,2 %) unter Warfarin.

In einer vorab festgelegten Subgruppenanalyse der Studienteilnehmer mit LE wurde bei 447 (30,6 %) der mit Edoxaban und bei 483 (32,2 %) der mit Warfarin behandelten Patienten eine LE und ein Wert für das N-terminale pro-B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) von  $\geq 500$  pg/ml festgestellt. Das primäre Wirksamkeits-Endpunktereignis trat bei 14 (3,1 %) Edoxaban-Patienten bzw. 30 (6,2 %) Warfarin-Patienten ein [HR (95 %-KI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in vorab festgelegten wichtigen Subgruppen (jeweils ggf. mit Dosisreduktion), darunter die nach den Kriterien Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Nierenfunktionsstatus definierten, entsprachen den für den primären Wirksamkeitsendpunkt im Gesamtkollektiv der Studie erhaltenen Ergebnissen.

Primärer Sicherheitsendpunkt war das Auftreten einer klinisch relevanten Blutung (einer schweren oder klinisch relevanten minderschweren Blutung).

In Tabelle 11 sind die adjudizierten Blutungsereignisse für den Zeitraum unter Behandlung im Sicherheits-Auswertungskollektiv zusammengefasst.

Für den primären Sicherheitsendpunkt „Auftreten einer klinisch relevanten Blutung“ – einen kombinierten Endpunkt bestehend aus schwerer Blutung und klinisch relevanter minderschwerer (Clinically Relevant Non-Major = CRNM) Blutung – fand sich eine signifikante Risikoreduktion in der Edoxaban-Gruppe im Vergleich zu Warfarin; dieser Endpunkt wurde bei 349 von 4.118 Patienten (8,5 %) in der Edoxaban-Gruppe und bei 423 von 4.122 Patienten (10,3 %) in der Warfarin-Gruppe erreicht [HR (95 %-KI): 0,81 (0,71; 0,94);  $p = 0,004$  für Überlegenheit].

**Tabelle 11: Blutungsereignisse in der Studie Hokusai-VTE - Sicherheitsanalyse *On-Treatment* Periode<sup>a</sup>**

	<b>Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduziert) (N = 4.118)</b>	<b>Warfarin (N = 4.122)</b>
<b>Klinisch relevante Blutung (schwere und CRNM),<sup>b</sup> n (%)</b>		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 %-KI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-Wert	0,004 (für Überlegenheit)	
<b>Schwere Blutung n (%)</b>		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95 %-KI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH tödlich	0	6 (0,1)
ICH nicht tödlich	5 (0,1)	12 (0,3)
<b>CRNM Blutung</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 %-KI)	0,80 (0,68; 0,93)	
<b>Alle Blutungen</b>		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
HR (95 %-KI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Abkürzungen: ICH = intrakranielle Blutung; HR = Hazard Ratio vs. Warfarin;

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patienten im Sicherheitskollektiv; n = Anzahl Ereignisse;

CRNM = Clinically Relevant Non-Major (klinisch relevante minderschwere [Blutung])

<sup>a</sup> *On-Treatment*: Zeitraum von der ersten Dosis des Studienarzneimittels bis zur letzten Dosis plus 3 Tage.

<sup>b</sup> Primärer Sicherheitsendpunkt: klinisch relevante Blutung (kombinierter Endpunkt bestehend aus schwerer und klinisch relevanter minderschwere Blutung).

In Subgruppenanalysen wurde für Patienten, deren Dosis in der Studie Hokusai-VTE wegen eines Körpergewichts von  $\leq 60$  kg, einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion oder der gleichzeitigen Anwendung von P-gp-Inhibitoren auf 30 mg reduziert wurde, in 58 Fällen (7,9 %) unter der auf 30 mg reduzierten Edoxaban-Dosis im Vergleich zu 92 Patienten (12,8 %) unter Warfarin ein schweres oder CRNM Blutungsereignis verzeichnet [HR (95 %-KI): 0,62 (0,44; 0,86)].

In der Studie Hokusai-VTE war das klinische Gesamtergebnis („Net Clinical Outcome“: rezidivierende VTE, schwere Blutung oder Gesamtmortalität, mITT-Kollektiv, Gesamtdauer der Studie) beim Vergleich von Edoxaban mit Warfarin durch eine HR (95 %-KI) von 1,00 (0,85; 1,18) charakterisiert.

*Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei NVAf-Patienten mit hoher CrCl (CrCl > 100 ml/min)*

Eine dedizierte randomisierte Doppelblind-Studie (E314) wurde an 607 Patienten mit NVAf und hoher CrCl (CrCl > 100 ml/min gemäß Bestimmung nach der Cockcroft-Gault-Formel) mit dem primären Ziel durchgeführt, die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD) eines Behandlungsregimes mit Edoxaban 60 mg einmal täglich im Vergleich zu 75 mg einmal täglich zu untersuchen. Zusätzlich zum primären PK/PD-Endpunkt schloss die Studie die Auswertung der klinischen Endpunkte Schlaganfall und Blutungen über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten ein.

Eine Edoxaban-Dosis von 75 mg einmal täglich führte in der Untergruppe mit hoher CrCl (> 100 ml/min) zu einer ~25 %igen Zunahme der Exposition im Vergleich zu einer Edoxaban-Dosis von 60 mg einmal täglich, wie es prognostiziert worden war.

Die Anzahl Patienten, bei denen der adjudizierte kombinierte Endpunkt Schlaganfall/transiente ischämische Attacke (TIA)/systemisches embolisches Ereignis (SEE) als Wirksamkeitsereignisse auftraten, war begrenzt und umfasste 2 Schlaganfallereignisse in der Gruppe mit Edoxaban 60 mg (0,7 %; 95 %-KI: 0,1 % bis 2,4 %) und 3 Schlaganfallereignisse in der Gruppe mit Edoxaban 75 mg (1 %; 95 %-KI: 0,2 % bis 2,9 %).

Adjudizierte massive Blutungsereignisse traten bei 2 Patienten (0,7 %; 95 %-KI: 0,1 % bis 2,4 %) in der Gruppe mit 60 mg Edoxaban auf, verglichen mit 3 Patienten (1,0 %; 95 %-KI: 0,2 % bis 2,9 %) in der Gruppe mit 75 mg Edoxaban. Von den 2 massiven Blutungen in der Gruppe mit 60 mg Edoxaban trat eine in einem kritischen Bereich/Organ (intraokular) auf, während es sich bei der anderen massiven Blutung um eine intramuskuläre Blutung handelte. Von den 3 massiven Blutungen in der Gruppe mit 75 mg Edoxaban traten 2 in einem kritischen Bereich/Organ auf (intrazerebral/ 1 tödlicher Ausgang) und 1 Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt (lebensbedrohlich). Es traten auch 9 (3 %) klinisch relevante, nicht massive Blutungen in der Gruppe mit 60 mg Edoxaban auf und 7 (2,3 %) klinisch relevante, nicht massive Blutungen in der Gruppe mit 75 mg.

Zusätzlich zur klinischen Studie E314 wurde in 10 europäischen Ländern eine prospektive, multinationale, multizentrische Beobachtungsstudie nach der Zulassung (ETNA-AF) durchgeführt, die 13.980 Patienten einschloss. Innerhalb dieser Population hatten 1.826 Patienten eine CrCl > 100 ml/min und erhielten 60 mg Edoxaban in Übereinstimmung mit den in der Fachinformation genannten Dosierungskriterien. Die jährlichen Raten des Kompositums ischämischer Schlaganfall oder systemische Embolie lagen bei 0,39 %/Jahr und massive Blutungsereignisse traten bei 0,73 %/Jahr auf.

Angesichts der Gesamtdatenlage der Studien ENGAGE AF, E314 und ETNA-AF ist bei Patienten mit NVAf und einer hohen CrCl, die mit 60 mg Edoxaban behandelt werden, eine jährliche Rate von ischämischen Schlaganfällen/systemischen Embolien von ≤ 1 % zu erwarten. Eine Erhöhung der Dosis auf über 60 mg bei NVAf-Patienten mit hoher CrCl (> 100 ml/min) wird voraussichtlich keinen besseren Schutz vor einem Schlaganfall bieten und kann vermehrt mit unerwünschten Wirkungen verbunden sein. Daher wird bei diesen Patienten nach sorgfältiger Beurteilung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos ein Behandlungsregime mit 60 mg Edoxaban einmal täglich empfohlen (siehe Abschnitt 4.4.).

#### *Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen*

Es wurde eine multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Studie mit verblindeter Endpunktbewertung (ENSURE-AF) mit 2199 randomisierten Patienten (mit und ohne Vorbehandlung mit oralen Antikoagulanzen) mit NVAf, bei denen eine Kardioversion geplant war, durchgeführt, um 60 mg Edoxaban einmal täglich mit Enoxaparin/Warfarin zur Aufrechterhaltung eines therapeutischen INR-Bereichs von 2,0-3,0 (im Verhältnis 1:1 randomisiert) zu vergleichen, wobei die mittlere TTR unter Warfarin bei 70,8 % lag. Insgesamt wurden 2149 Patienten entweder mit Edoxaban (N = 1067) oder Enoxaparin/Warfarin (N = 1082) behandelt. Die Patienten in der Behandlungsgruppe mit Edoxaban erhielten 30 mg einmal täglich, wenn einer oder mehrere der folgenden klinischen Faktoren gegeben waren: mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl 30 – 50 ml/min), geringes Körpergewicht (≤ 60 kg) oder gleichzeitige Anwendung bestimmter P-gp-Inhibitoren. Die Mehrheit der Patienten in der Edoxaban- und der Warfarin-Gruppe hatten sich einer Kardioversion unterzogen (83,7 % bzw. 78,9 %) oder erzielten eine Selbstkonversion (6,6 % bzw. 8,6 %). Es wurde eine TEE-geleitete (innerhalb von 3 Tagen nach Einleitung) oder konventionelle Kardioversion (mindestens 21 Tage nach Vorbehandlung) eingesetzt. Nach der Kardioversion wurden die Patienten noch für 28 Tage weiterbehandelt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt setzte sich aus allen Schlaganfällen, systemischen embolischen Ereignissen (SEE), Myokardinfarkten (MI) und kardiovaskulärer Mortalität zusammen. Insgesamt traten 5 (0,5 %, 95 %-KI 0,15 % - 1,06 %) Ereignisse bei Patienten in der Edoxaban-Gruppe

(N = 1095) und 11 (1,0 %, 95 %-KI 0,50 % - 1,78 %) Ereignisse in der Warfarin-Gruppe (N = 1104) auf; Quotenverhältnis (OR, Odds Ratio) 0,46 (95 %-KI 0,12 - 1,43); ITT-Analyse-Kollektiv der Gesamtstudie mit einer durchschnittlichen Dauer von 66 Tagen.

Der primäre Sicherheitsendpunkt setzte sich aus schweren und CRNM-Blutungsereignissen zusammen. Insgesamt traten 16 (1,5 %, 95%-KI 0,86 % - 2,42 %) Ereignisse bei Patienten in der Edoxaban-Gruppe (N = 1067) und 11 (1,0 %, 95 %-KI 0,51 % - 1,81 %) Ereignisse in der Warfarin-Gruppe (N = 1082) auf; OR 1,48 (95 %-KI 0,64 - 3,55); Sicherheitsanalyse-Kollektiv für die *On-Treatment* Periode.

Diese explorative Studie ergab niedrige Raten von schweren und CRNM-Blutungsereignissen sowie von Thromboembolien in beiden Behandlungsgruppen im Zusammenhang mit einer Kardioversion.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Edoxaban eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in den Anwendungsgebieten Prophylaxe von Arterienthrombosen, Behandlung von Thromboembolien und Prophylaxe von Thromboembolien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Im Zuge der Resorption von Edoxaban werden maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von 1 - 2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 62 %. Die Nahrungsaufnahme erhöht die Spitzenexposition in unterschiedlichem Ausmaß, hat aber auf die Gesamtexposition einen minimalen Einfluss. In den Studien ENGAGE AF-TIMI 48 und Hokusai-VTE wurde Edoxaban zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen. Bei einem pH-Wert ab 6,0 ist Edoxaban schlecht löslich. Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren hatte keinen relevanten Einfluss auf die Edoxaban-Exposition.

In einer Studie mit 30 gesunden Probanden waren sowohl die mittleren AUC- als auch die  $C_{max}$ -Werte für 60 mg Edoxaban, die als zerkleinerte Tablette in Apfelmus gemischt oral oder in Wasser suspendiert über eine nasogastrale Sonde verabreicht wurden, bioäquivalent zur intakten Tablette. Angesichts des vorhersagbaren, dosisproportionalen pharmakokinetischen Profils von Edoxaban sind die Bioverfügbarkeitsergebnisse dieser Studie wahrscheinlich auch auf niedrigere Edoxaban-Dosen anwendbar.

### Verteilung

Die Disposition erfolgt biphasisch. Das mittlere (SD) Verteilungsvolumen beträgt 107 (19,9) l. Die *in vitro* bestimmte Plasmaproteinbindung beträgt etwa 55 %. Bei einmal täglicher Gabe weist Edoxaban keine klinisch relevante Kumulation auf (Kumulationsfaktor 1,14). Steady-State-Konzentrationen werden innerhalb von 3 Tagen erreicht.

## Biotransformation

Im Plasma liegt die Substanz vorwiegend als unverändertes Edoxaban vor. Metabolisiert wird Edoxaban durch Hydrolyse (durch Carboxylesterase 1 vermittelt), Konjugation oder Oxidation durch CYP3A4/5 (< 10 %). Edoxaban hat drei aktive Metaboliten; der durch Hydrolyse gebildete Hauptmetabolit (M-4) ist aktiv und erreicht bei gesunden Probanden weniger als 10 % der Exposition der Muttersubstanz. Die Exposition gegenüber den übrigen Metaboliten beträgt weniger als 5 %. Edoxaban ist ein Substrat für den Efflux-Transporter P-gp, aber kein Substrat für Aufnahmetransporter wie das organische Anionen-Transport-Polypeptid OATP1B1, die organischen Anionentransporter OAT1 und OAT3 oder den organischen Kationentransporter OCT2. Sein aktiver Metabolit ist ein Substrat für OATP1B1.

## Elimination

Bei gesunden Probanden wird die totale Clearance auf 22 ( $\pm$  3) l/Stunde geschätzt; 50 % werden renal eliminiert (11 l/Stunde). Die renale Clearance macht etwa 35 % der eingenommenen Dosis aus. Die restliche Clearance erfolgt durch Metabolisierung und biliäre/intestinale Exkretion. Die  $t_{1/2}$  bei oraler Gabe beträgt 10 – 14 Stunden.

## Linearität/Nicht-Linearität

Edoxaban weist bei gesunden Probanden bei Dosen von 15 mg bis 60 mg eine annähernd dosisproportionale Pharmakokinetik auf.

## Spezielle Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Nach Berücksichtigung von Nierenfunktion und Körpergewicht hatte das Alter in einer populationspharmakokinetischen Analyse der zulassungsrelevanten Phase 3-Studie bei NVAf (ENGAGE AF-TIMI 48) keinen zusätzlichen klinisch relevanten Einfluss auf die Edoxaban-Pharmakokinetik.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Plasma-AUC war bei Personen mit leichter ( $\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/min}$ ), mäßiger ( $\text{CrCl} 30 - 50 \text{ ml/min}$ ) und schwerer ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ , aber noch nicht dialysepflichtiger) Einschränkung der Nierenfunktion gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion um 32 %, 74 % bzw. 72 % erhöht. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verändert sich das Metabolitenprofil, und es wird eine größere Menge von aktiven Metaboliten gebildet. Es besteht eine lineare Korrelation zwischen der Edoxaban-Plasmakonzentration und der Anti-FXa-Aktivität, die von der Nierenfunktion unabhängig ist. Durch Peritonealdialyse behandelte Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wiesen eine im Vergleich zu gesunden Probanden 93 % höhere Gesamtexposition auf. Nach einer populationspharmakokinetischen Modellierung kommt es bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ( $\text{CrCl} 15 - 29 \text{ ml/min}$ ) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion annähernd zu einer Verdopplung der Exposition.

Tabelle 12 unten zeigt die Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban nach  $\text{CrCl}$ -Kategorie für jede Indikation.

**Tabelle 12: Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban nach CrCl**

Edoxaban-Dosis	CrCl (ml/min)	Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban nach der Behandlung (IE/ml) <sup>1</sup>	Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban vor der Behandlung (IE/ml) <sup>2</sup>
Median [Bereich 2,5 – 97,5 %]			
Prävention von Schlaganfall und systemischen embolischen Ereignissen: NVAf			
30 mg einmal täglich	≥ 30 bis ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg einmal täglich*	> 50 bis ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	> 70 bis ≤ 90	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	> 90 bis ≤ 110	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	> 110 bis ≤ 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]
Behandlung von TVT, Behandlung von LE und Prävention von rezidivierenden TVT und LE (VTE)			
30 mg einmal täglich	≥ 30 bis ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg einmal täglich*	> 50 bis ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	> 70 bis ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	> 90 bis ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	> 110 bis ≤ 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 auf 30 mg bei einem geringen Körpergewicht ≤ 60 kg oder spezifischen begleitend angewendeten P-gp-Inhibitoren

<sup>1</sup> Nach der Behandlung entspricht C<sub>max</sub> (die Blutproben nach der Behandlung wurden 1 – 3 Stunden nach Gabe von Edoxaban entnommen)

<sup>2</sup> Vor der Behandlung entspricht C<sub>min</sub>

Obwohl die Behandlung mit Edoxaban keine Routinekontrolle erfordert, kann seine Wirkung auf die Gerinnungshemmung mithilfe eines kalibrierten quantitativen Anti-FXa-Tests bestimmt werden. Dies kann in besonderen Situationen, z. B. Überdosierung und Notoperationen, von Nutzen sein, in denen durch Kenntnis der Edoxaban-Exposition informierte klinische Entscheidungen getroffen werden können (siehe auch Abschnitt 4.4).

Eine 4-stündige Hämodialysesitzung verminderte die Edoxaban-Gesamtexposition um weniger als 9 %.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wiesen eine mit einer entsprechenden Kontrollgruppe gesunder Probanden vergleichbare Pharmakokinetik und Pharmakodynamik auf. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wurde Edoxaban nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

### *Geschlecht*

Nach Berücksichtigung des Körpergewichts hatte das Geschlecht in einer populationspharmakokinetischen Analyse der Phase 3-Studie bei NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48) keinen zusätzlichen klinisch relevanten Einfluss auf die Edoxaban-Pharmakokinetik.

### *Ethnische Herkunft*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 waren Spitzenexposition und Gesamtexposition bei asiatischen und nicht-asiatischen Patienten vergleichbar.

### *Körpergewicht*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 bei NVAF waren die  $C_{\max}$  und AUC bei Patienten mit einem im Median geringen Körpergewicht (55 kg) im Vergleich zu Patienten mit einem im Median hohen Körpergewicht (84 kg) um 40 % bzw. 13 % erhöht. In klinischen Studien der Phase 3 (sowohl im Anwendungsgebiet NVAF als auch bei VTE) wurde bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\leq 60$  kg die Edoxaban-Dosis um 50 % reduziert und im Vergleich zu Warfarin eine vergleichbare Wirksamkeit bei weniger Blutungen verzeichnet.

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

PT, INR, aPTT und Anti-FXa-Aktivität korrelieren mit den Edoxaban-Konzentrationen linear.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential sowie zur Phototoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

### Reproduktionstoxizität

Unter Edoxaban zeigten sich in höheren Dosen bei Ratten und Kaninchen vaginale Blutungen, jedoch keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsleistung der Elternratten.

Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten Kaninchen in einer Dosierung von 200 mg/kg, was, basierend auf der Gesamtkörperoberfläche in  $\text{mg}/\text{m}^2$ , etwa dem 65-fachen der höchsten beim Menschen empfohlenen Dosis (MRHD) von 60 mg/Tag entspricht, vermehrt Gallenblasenauffälligkeiten. Bei Ratten kam es bei einer Dosierung von 300 mg/kg/Tag (dem etwa 49-fachen der MRHD) und bei Kaninchen bei 200 mg/kg/Tag (dem etwa 65-fachen der MRHD) vermehrt zu Postimplantationsverlusten.

Edoxaban ging bei laktierenden Ratten in die Muttermilch über.

### Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Der Wirkstoff Edoxabantosilat persistiert in der Umwelt (Hinweise zur Beseitigung siehe Abschnitt 6.6).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)



Vorverkleisterte Stärke  
Crospovidon (E 1202)  
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.) (E 463)  
Magnesiumstearat (E 470b)

#### Filmüberzug

Hypromellose (E 464)  
Macrogol (8000)  
Titandioxid (E 171)  
Talkum (E 553b)  
Carnaubawachs

#### *Roteas 15 mg-Filmtabletten*

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

#### *Roteas 30 mg-Filmtabletten*

Eisen(III)-oxid (E 172)

#### *Roteas 60 mg-Filmtabletten*

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

### Roteas 15 mg-Filmtabletten

PVC/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 10 Filmtabletten.  
Perforierte PVC/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen in Umkartons mit 10 x 1 Filmtablette.

### Roteas 30 mg-Filmtabletten

PVC/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 Filmtabletten.  
Perforierte PVC/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen in Umkartons mit 10 x 1, 50 x 1 und 100 x 1 Filmtablette.  
Flaschen aus Hart-Polyethylen (HDPE) mit Schraubdeckel aus Polypropylen (PP) mit 90 Filmtabletten.

### Roteas 60 mg-Filmtabletten

PVC/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 Filmtabletten.

Perforierte PVC/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen in Umkartons mit 10 x 1, 50 x 1 und 100 x 1 Filmtablette.  
Flaschen aus Hart-Polyethylen (HDPE) mit Schraubdeckel aus Polypropylen (PP) mit 90 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Deutschland

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Roteas 15 mg-Filmtabletten

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg-Filmtabletten

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

Roteas 60 mg-Filmtabletten

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

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen, Bayern  
Deutschland

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
  - jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Roteas in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Gesundheitsbehörde den Inhalt und das Format eines Aufklärungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Distributionsmodalitäten sowie anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Ziel dieses Aufklärungsprogramms ist es, das Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Blutungen oder Hämorrhagien bei mit Roteas behandelten Patienten zu minimieren, indem es

verordnende Ärzte auf dieses Risiko hinweist und Leitlinien für die Auswahl der richtigen Patienten, die korrekte Dosierung und für das Risikomanagement bietet.

Das Programm soll ferner sicherstellen, dass Ärzte, die beabsichtigen, Roteas zu verordnen, über den Therapiepass informiert sind und allen Patienten, die mit Roteas behandelt werden, einen solchen Pass aushändigen und ihn mit den Patienten besprechen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Roteas in den Verkehr gebracht wird, alle Ärzte, die Roteas voraussichtlich verordnen werden, folgendes Aufklärungsmaterial erhalten:

- Die Fachinformation
- Verordnungsleitfaden für Ärzte
- Therapiepass

Der Verordnungsleitfaden für Ärzte soll folgende wichtige Informationen enthalten:

- Relevante Informationen über das Risiko für Blutungen
- Angaben zu der Patientenpopulation mit einem potenziell erhöhten Risiko für Blutungen
- Gegenanzeigen
- Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Risikopatienten, einschließlich Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, geringem Körpergewicht und gleichzeitiger Anwendung bestimmter P-gp-Inhibitoren
- Hinweise für die Umstellung von einer anderen Behandlung auf Roteas oder umgekehrt
- Hinweise für chirurgische Eingriffe und andere invasive Behandlungsmaßnahmen und für ein vorübergehendes Absetzen der Behandlung
- Management von Überdosierung und Blutungen
- Anwendung von Koagulationstests und deren Interpretation
- Der Hinweis, dass alle Patienten einen Therapiepass und eine Beratung erhalten sollten im Hinblick auf:
  - Die Anzeichen und Symptome von Blutungen und wann ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen ist
  - Die Bedeutung der genauen Einhaltung der Therapie
  - Die Notwendigkeit, den Therapiepass stets bei sich zu tragen
  - Die Notwendigkeit, Ärzte darauf hinzuweisen, dass sie mit Roteas behandelt werden, wenn sie sich einer Operation oder einem anderen invasiven Eingriff unterziehen müssen.

Der Therapiepass soll folgende wichtige Sicherheitsinformationen enthalten:

- Anzeichen oder Symptome von Blutungen und wann ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen ist
- Die Bedeutung der genauen Einhaltung der Therapie
- Die Notwendigkeit, den Therapiepass stets bei sich zu tragen
- Die Notwendigkeit, Ärzte darauf hinzuweisen, dass sie mit Roteas behandelt werden, wenn sie sich einer Operation oder einem anderen invasiven Eingriff unterziehen müssen.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR 15 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roteas 15 mg Filmtabletten  
edoxaban

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 15 mg edoxaban (als Tosilat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

10 Filmtabletten  
10 x 1 Filmtablette

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**



**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1152/001 10 Filmtabletten  
EU/1/16/1152/002 10 x 1 Filmtablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Roteas 15 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG MIT 10 FILMTABLETTEN FÜR 15 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roteas 15 mg Filmtabletten  
edoxaban

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Berlin-Chemie (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**EINZELDOSIS-BLISTERPACKUNG (10 x 1 FILMTABLETTE) FÜR 15 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roteas 15 mg Filmtabletten  
edoxaban

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Berlin-Chemie (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR 30 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roteas 30 mg Filmtabletten  
edoxaban

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 30 mg edoxaban (als Tosilat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

10 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
10 x 1 Filmtablette  
50 x 1 Filmtablette  
100 x 1 Filmtablette

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Roteas 30 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG MIT 10 FILMTABLETTEN FÜR 30 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roteas 30 mg Filmtabletten  
edoxaban

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Berlin-Chemie (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG MIT 14 FILMTABLETTEN FÜR 30 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roteas 30 mg Filmtabletten  
edoxaban

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Berlin-Chemie (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo, Di, Mi, Do, Fr, Sa, So



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**EINZELDOSIS-BLISTERPACKUNG (10 x 1 FILMTABLETTE) FÜR 30 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roteas 30 mg Filmtabletten  
edoxaban

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Berlin-Chemie (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
UMKARTON UND ETIKETT DER HDPE-FLASCHE FÜR 30 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roteas 30 mg Filmtabletten  
edoxaban

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 30 mg Edoxaban (als Tosilat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1152/029      90 Filmtabletten      (HDPE-Flasche)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig (Gilt nur für das Flaschenetikett.)

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Roteas 30 mg (Gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett.)

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. (Gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett.)

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC (Gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett.)  
SN (Gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett.)  
NN (Gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett.)

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR 60 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roteas 60 mg Filmtabletten  
edoxaban

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 60 mg edoxaban (als Tosilat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

10 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
10 x 1 Filmtablette  
50 x 1 Filmtablette  
100 x 1 Filmtablette

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Roteas 60 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG MIT 10 FILMTABLETTEN FÜR 60 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roteas 60 mg Filmtabletten  
edoxaban

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Berlin-Chemie (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG MIT 14 FILMTABLETTEN FÜR 60 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roteas 60 mg Filmtabletten  
edoxaban

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Berlin-Chemie (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo, Di, Mi Do, Fr, Sa, So



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**EINZELDOSIS-BLISTERPACKUNG (10 x 1 FILMTABLETTE) FÜR 60 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roteas 60 mg Filmtabletten  
edoxaban

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Berlin-Chemie (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
UMKARTON UND ETIKETT DER HDPE-FLASCHE FÜR 60 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roteas 60 mg Filmtabletten  
edoxaban

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 60 mg Edoxaban (als Tosilat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1152/030      90 Filmtabletten      (HDPE-Flasche)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig (Gilt nur für das Flaschenetikett.)

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Roteas 60 mg (Gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett.)

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. (Gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett.)

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC (Gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett.)  
SN (Gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett.)  
NN (Gilt nur für den Umkarton, nicht für das Flaschenetikett.)

## **THERAPIEPASS**

### **THERAPIEPASS**

#### **Roteas**

Filmtabletten

#### **edoxaban**

Bitte tragen Sie diesen Therapiepass immer bei sich.

Legen Sie ihn vor jeder Behandlung und vor jedem Eingriff Ihrem Arzt, Apotheker, Chirurgen oder Zahnarzt vor.

### **ANGABEN ZUM PATIENTEN**

Patientenname:

Geburtsdatum:

Benachrichtigen Sie im Notfall bitte folgende Person:

Name:

Telefonnummer:

### **INFORMATIONEN ZUR BEHANDLUNG**

(Vom Arzt auszufüllen)

Roteas wurde verschrieben zur einmal täglichen Einnahme einer Dosis von:                    mg

Behandlungsbeginn:    /                    (MM/JJ)

Blutgruppe:

Andere Arzneimittel/Erkrankungen:

### **INFORMATIONEN ZUM VERORDNENDEN ARZT**

Für weitere Informationen oder in einem Notfall wenden Sie sich bitte an:

Name des Arztes:

Telefonnummer, Praxisstempel:

Unterschrift des Arztes:

### **INFORMATIONEN FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL**

- Roteas ist ein orales Antikoagulans, das den Faktor Xa hemmt.
- Falls ein invasiver Eingriff notwendig ist, muss Roteas mindestens 24 Stunden vorher abgesetzt werden und es ist entsprechende Vorsicht geboten.

- Roteas kann das Blutungsrisiko erhöhen. Setzen Sie die Behandlung bei klinisch signifikanten Blutungen sofort ab.
- Gerinnungstests wie der International Normalized Ratio (INR) Wert, Prothrombinzeit (PT) oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) eignen sich nicht zur Messung der Wirkung von Roteas. Ein kalibrierter Anti-Faktor-Xa-Assay könnte jedoch hilfreiche Informationen für klinische Entscheidungen liefern.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Berlin-Chemie [LOGO]

## ÜBER IHRE BEHANDLUNG

Ihnen wurde der Gerinnungshemmer Roteas verschrieben, der Ihr Blut verdünnt, um die Entstehung von Blutgerinnseln zu vermeiden. Es ist wichtig, dass Sie Ihr Arzneimittel genau wie von Ihrem Arzt verordnet einnehmen.

- Falls Sie eine Dosis vergessen haben, sollten Sie die vergessene Tabletteneinnahme sofort nachholen, sobald Sie sich daran erinnern, und am nächsten Tag die Einnahme wie gewohnt fortsetzen. Nehmen Sie an einem Tag nicht die doppelte verschriebene Menge ein.
- Beginnen Sie nicht mit der Einnahme anderer Arzneimittel (einschließlich rezeptfreier Arzneimittel) ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.
- Brechen Sie die Einnahme von Roteas nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, da ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln bestehen kann.
- Lesen Sie bitte die Gebrauchsinformation aufmerksam durch, die jeder Packung Roteas beiliegt.

## WANN SIE EINEN ARZT KONSULTIEREN SOLLTEN

### BLUTUNGSRISIKO

Die Einnahme eines gerinnungshemmenden Arzneimittels wie Roteas kann Ihr Blutungsrisiko erhöhen. Es ist daher wichtig, dass Sie die möglichen Anzeichen und Symptome von Blutungen kennen und **sofort** mit Ihrem Arzt sprechen, wenn eine der folgenden Beschwerden bei Ihnen auftritt:

- Blutergüsse oder Blutungen unter der Haut
- Blut im Urin
- Blutiger Auswurf
- Blutiges Erbrechen oder Erbrochenes, das wie Kaffeesatz aussieht
- Nasenbluten oder Schnittverletzungen, die lange nicht aufhören zu bluten
- Teerfarbener Stuhl
- Schwindelgefühl oder plötzliche Kopfschmerzen
- Unerklärliche Müdigkeit
- Ungewöhnliche Vaginalblutung, einschließlich verstärkter oder länger anhaltender Regelblutung

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls ungewöhnliche Symptome bei Ihnen auftreten.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**Roteas 15 mg Filmtabletten**  
**Roteas 30 mg Filmtabletten**  
**Roteas 60 mg Filmtabletten**  
Edoxaban

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Roteas und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Roteas beachten?
3. Wie ist Roteas einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Roteas aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Roteas und wofür wird es angewendet?

Roteas enthält den Wirkstoff Edoxaban und gehört zur Gruppe der so genannten Gerinnungshemmer (Antikoagulanzen). Dieses Arzneimittel hilft der Entstehung von Blutgerinnseln vorzubeugen. Es wirkt durch Hemmung der Aktivität von Faktor Xa, einem wichtigen Bestandteil des Blutgerinnungssystems.

Roteas wird bei Erwachsenen angewendet zur:

- **Vorbeugung von Blutgerinnseln im Gehirn (Schlaganfall) und in anderen Blutgefäßen in Ihrem Körper**, wenn Sie an einer Form von Herzrhythmusstörungen leiden, die als nicht-valvuläres Vorhofflimmern bezeichnet wird, und mindestens einen weiteren Risikofaktor aufweisen, wie z. B. Herzschwäche, ein vorausgegangener Schlaganfall oder Bluthochdruck;
- **Behandlung von Blutgerinnseln in den Beinvenen (tiefe Venenthrombose) und in den Blutgefäßen der Lunge (Lungenembolie)** sowie zur **Vorbeugung eines erneuten Auftretens von Blutgerinnseln** in den Blutgefäßen der Beine und/oder Lunge.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Roteas beachten?

**Roteas darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Edoxaban oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie aktuell bluten;
- wenn Sie eine Erkrankung oder ein Leiden haben, die das Risiko einer schweren Blutung erhöhen (z. B. ein Magengeschwür, eine Verletzung oder eine Blutung im Gehirn oder ein kürzlich durchgeführter chirurgischer Eingriff am Gehirn oder an den Augen);
- wenn Sie andere Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln einnehmen (z. B. Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban oder Heparin), außer wenn bei Ihnen gerade eine Umstellung

der blutgerinnungshemmenden Behandlung erfolgt oder wenn Sie Heparin über einen venösen oder arteriellen Zugang erhalten, um diesen durchgängig zu halten;

- wenn Sie eine Lebererkrankung haben, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergeht;
- wenn Sie an unbehandeltem Bluthochdruck leiden;
- wenn Sie schwanger sind oder stillen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Roteas einnehmen,

- wenn bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wie es zum Beispiel bei folgenden Erkrankungen der Fall sein kann:
  - einer sehr schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder wenn Sie Dialysepatient sind;
  - einer schweren Lebererkrankung;
  - Blutgerinnungsstörungen;
  - einem Problem mit den Blutgefäßen an Ihrem Augenhintergrund (Retinopathie);
  - einer kürzlich erlittenen Hirnblutung (intrakranielle oder intrazerebrale Blutung);
  - Problemen mit den Blutgefäßen im Gehirn oder in der Wirbelsäule.
- wenn Sie eine mechanische (künstliche) Herzklappe haben.

Roteas 15 mg ist nur bei der Umstellung der Behandlung von Roteas 30 mg auf einen Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) anzuwenden (siehe Abschnitt 3. „Wie ist Roteas einzunehmen?“).

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Roteas ist erforderlich:

- Wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer als Antiphospholipid-Syndrom bezeichneten Erkrankung (einer Störung des Immunsystems, die das Risiko für Blutgerinnsel erhöht) leiden, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob die Behandlung verändert werden muss.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen:

- Es ist sehr wichtig, Roteas vor und nach der Operation genau zu den Zeitpunkten einzunehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt genannt worden sind. Roteas sollte nach Möglichkeit mindestens 24 Stunden vor einer Operation abgesetzt werden. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie mit der Einnahme von Roteas fortfahren können.  
In Notfallsituationen wird Ihr Arzt Sie dabei unterstützen, die richtigen Maßnahmen in Bezug auf Roteas zu ergreifen.

### **Kinder und Jugendliche**

Roteas wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen. Zu seiner Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Erkenntnisse vor.

### **Einnahme von Roteas zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

*Wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:*

- bestimmte Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol);
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (z. B. Dronedaron, Chinidin, Verapamil);
- andere Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung (z. B. Heparin, Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin, Acenocoumarol, Phenprocoumon oder Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban);
- Antibiotika (z. B. Erythromycin);
- Arzneimittel, mit denen die Abstoßung eines transplantierten Organs verhindert werden soll (z. B. Ciclosporin);



- entzündungshemmende und schmerzlindernde Arzneimittel (z. B. Naproxen oder Acetylsalicylsäure);
- Antidepressiva, die als selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer bezeichnet werden;

**müssen Sie Ihren Arzt vor Beginn der Einnahme von Roteas informieren, wenn einer der oben genannten Fälle auf Sie zutrifft**, da diese Arzneimittel die Wirkungen von Roteas verstärken und die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Blutung erhöhen können. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Roteas behandelt werden und ob Sie überwacht werden müssen.

*Wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:*

- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital);
- Johanniskraut, ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Angst und leichten Depressionen;
- Rifampicin, ein Antibiotikum.

**Falls einer der oben genannten Umstände auf Sie zutrifft, informieren Sie bitte Ihren Arzt**, bevor Sie mit der Einnahme von Roteas beginnen, weil sonst die Wirksamkeit von Roteas vermindert werden könnte. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit Roteas behandelt werden und ob Sie überwacht werden müssen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, dürfen Sie Roteas nicht einnehmen. Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Behandlung mit Roteas ein zuverlässiges Verhütungsmittel anwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit Roteas schwanger werden, müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren, der über Ihre weitere Behandlung entscheiden wird.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Roteas hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **3. Wie ist Roteas einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie viel ist einzunehmen**

Die empfohlene Dosis ist eine **60 mg** Tablette einmal täglich.

- **Wenn Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist**, kann die Dosis von Ihrem Arzt auf eine **30 mg** Tablette einmal täglich reduziert werden.
- **Wenn Sie 60 kg oder weniger wiegen**, ist die empfohlene Dosis eine **30 mg** Tablette einmal täglich.
- **Wenn Ihnen von Ihrem Arzt so genannte P-gp-Inhibitoren:** Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol verschrieben wurden, ist die empfohlene Dosis eine **30 mg** Tablette einmal täglich.

### **Wie ist die Tablette einzunehmen?**

Schlucken Sie die Tablette vorzugsweise mit Wasser.

Roteas kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette im Ganzen zu schlucken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über andere Möglichkeiten der Einnahme von Roteas. Die Tablette kann unmittelbar vor der

Einnahme zerkleinert und mit Wasser oder Apfelsaft gemischt werden. Falls erforderlich, kann Ihnen Ihr Arzt die zerkleinerte Roteas-Tablette auch über eine Magensonde verabreichen.

**Wenn nötig, kann Ihr Arzt Ihre gerinnungshemmende Behandlung wie folgt umstellen:**

*Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) auf Roteas*

Beenden Sie die Einnahme des Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin). Ihr Arzt muss Ihr Blut untersuchen und wird Sie anweisen, wann Sie mit der Einnahme von Roteas beginnen sollen.

*Umstellung von nicht zu den Vitamin-K-Antagonisten gehörenden oralen (über den Mund eingenommenen) Gerinnungshemmern (Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban) auf Roteas*

Beenden Sie die Einnahme des bisherigen Arzneimittels (z. B. Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban) und beginnen Sie mit der Einnahme von Roteas zum nächsten geplanten Zeitpunkt.

*Umstellung von parenteralen Gerinnungshemmern (z. B. Heparin) auf Roteas*

Beenden Sie die Anwendung des Gerinnungshemmers (z. B. Heparin) und beginnen Sie mit der Einnahme von Roteas zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Gerinnungshemmer-Dosis.

*Umstellung von Roteas auf Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin)*

Wenn Sie derzeit **60 mg Roteas** einnehmen:

Ihr Arzt wird Sie anweisen, Ihre Roteas-Dosis auf eine Tablette zu 30 mg einmal täglich zu reduzieren und diese zusammen mit einem Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) einzunehmen. Ihr Arzt muss Ihr Blut untersuchen und wird Sie anweisen, wann Sie die Einnahme von Roteas beenden sollen.

Wenn Sie derzeit **30 mg Roteas** (reduzierte Dosis) einnehmen:

Ihr Arzt wird Sie anweisen, Ihre Roteas-Dosis auf eine Tablette zu 15 mg einmal täglich zu reduzieren und diese zusammen mit einem Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) einzunehmen. Ihr Arzt muss Ihr Blut untersuchen und wird Sie anweisen, wann Sie die Einnahme von Roteas beenden sollen.

*Umstellung von Roteas auf nicht zu den Vitamin-K-Antagonisten gehörende orale (über den Mund eingenommene) Gerinnungshemmer (Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban)*

Beenden Sie die Einnahme von Roteas und beginnen Sie mit der Anwendung des nicht zu den Vitamin-K-Antagonisten gehörenden Gerinnungshemmers (z. B. Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban) zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Roteas-Dosis.

*Umstellung von Roteas auf parenterale Gerinnungshemmer (z. B. Heparin)*

Beenden Sie die Einnahme von Roteas und beginnen Sie mit der Anwendung des parenteralen Gerinnungshemmers (z. B. Heparin) zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Roteas Dosis.

**Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen:**

Wenn bei Ihnen ein anormaler Herzschlag mittels einer sogenannten Kardioversion wieder normalisiert werden muss, nehmen Sie Roteas zu den Zeiten ein, die Ihr Arzt Ihnen mitteilt, um der Bildung von Blutgerinnseln im Gehirn und in anderen Blutgefäßen Ihres Körpers vorzubeugen.

**Wenn Sie eine größere Menge von Roteas eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie zu viele Roteas Tabletten eingenommen haben.

Wenn Sie mehr als die empfohlene Menge von Roteas einnehmen, kann sich Ihr Blutungsrisiko erhöhen.

**Wenn Sie die Einnahme von Roteas vergessen haben**

Sie sollten die vergessene Tabletteneinnahme sofort nachholen und am nächsten Tag die einmal tägliche Tabletteneinnahme wie gewohnt fortsetzen. Nehmen Sie an einem Tag nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

**Wenn Sie die Einnahme von Roteas abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Roteas nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, denn Roteas wird zur Behandlung und Vorbeugung ernster Erkrankungen angewendet.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie andere, ähnliche Arzneimittel (blutgerinnungshemmende Mittel) kann Roteas Blutungen verursachen, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können. In manchen Fällen kann es sein, dass die Blutung nicht sichtbar ist.

Wenn es bei Ihnen zu einer Blutung kommt, die nicht von selbst wieder aufhört, oder wenn Sie Anzeichen einer übermäßig starken Blutung bemerken (außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindelgefühl, Kopfschmerz oder unerklärliche Schwellungen), müssen Sie sich sofort an Ihren Arzt wenden.

Gegebenenfalls wird Sie Ihr Arzt enghmaschiger überwachen oder Sie auf ein anderes Arzneimittel umstellen.

#### **Gesamtübersicht der möglichen Nebenwirkungen:**

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Bauchschmerzen;
- Auffällige Leberwerte bei Blutuntersuchungen;
- Blutung aus oder unter der Haut;
- Blutarmut (Anämie, ein Mangel an roten Blutkörperchen);
- Nasenbluten;
- Blutung aus der Scheide (Vagina);
- Ausschlag;
- Darmblutung;
- Mund- und/oder Rachenblutung;
- Blut im Urin;
- Blutung nach einer Verletzung (Einstichstelle);
- Magenblutung;
- Schwindelgefühl;
- Übelkeit;
- Kopfschmerzen;
- Juckreiz.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Einblutungen in die Augen;
- Nachblutungen aus einer Operationswunde;
- Bluthusten;
- Hirnblutung;
- Sonstige Arten von Blutungen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen im Blut (dies kann die Blutgerinnung beeinträchtigen);
- Allergische Reaktion;
- Nesselsucht.

**Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Einblutungen in die Muskulatur;
- Einblutungen in Gelenke;

- Blutung im Bauchraum;
- Blutung im Bereich des Herzens;
- Blutung innerhalb des Schädels;
- Blutung nach einem operativen Eingriff;
- Allergischer Schock;
- Anschwellen eines Körperteils aufgrund einer allergischen Reaktion.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Roteas aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf jeder Blisterpackung oder Flasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Roteas enthält**

- Der Wirkstoff ist Edoxaban (als Tosilat).

#### Roteas 15 mg-Filmtabletten

Jede Tablette enthält 15 mg Edoxaban (als Tosilat).

#### Roteas 30 mg-Filmtabletten

Jede Tablette enthält 30 mg Edoxaban (als Tosilat).

#### Roteas 60 mg-Filmtabletten

Jede Tablette enthält 60 mg Edoxaban (als Tosilat).

- Die sonstigen Bestandteile sind:

#### Roteas 15 mg-Filmtabletten

Tablettenkern: Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), vorverkleisterte Stärke, Crospovidon (E 1202), Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.) (E 463), Magnesiumstearat (E 470b).  
 Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol (8000), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Carnaubawachs, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172).

#### Roteas 30 mg-Filmtabletten

Tablettenkern: Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), vorverkleisterte Stärke, Crospovidon (E 1202), Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.) (E 463), Magnesiumstearat (E 470b).

Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol (8000), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Carnaubawachs, Eisen(III)-oxid (E 172).

#### Roteas 60 mg-Filmtabletten

Tablettenkern: Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), vorverkleisterte Stärke, Crospovidon (E 1202), Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.) (E 463), Magnesiumstearat (E 470b).

Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol (8000), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Carnaubawachs, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172).

#### **Wie Roteas aussieht und Inhalt der Packung**

Roteas 15 mg Filmtabletten sind orangefarben, rund (6,7 mm Durchmesser) und weisen auf einer Seite die Prägung „DSC L15“ auf.

Sie sind in Blisterpackungen in Umkartons mit 10 Filmtabletten oder in Einzeldosis-Blisterpackungen in Umkartons mit 10 x 1 Filmtablette erhältlich.

Roteas 30 mg Filmtabletten sind rosafarben, rund (8,5 mm Durchmesser) und weisen auf einer Seite die Prägung „DSC L30“ auf.

Sie sind in Blisterpackungen in Umkartons mit 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 oder 100 Filmtabletten oder in Einzeldosis-Blisterpackungen in Umkartons mit 10 x 1, 50 x 1 oder 100 x 1 Filmtablette oder in Flaschen zu 90 Filmtabletten erhältlich.

Roteas 60 mg Filmtabletten sind gelb, rund (10,5 mm Durchmesser) und weisen auf einer Seite die Prägung „DSC L60“ auf.

Sie sind in Blisterpackungen in Umkartons mit 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 oder 100 Filmtabletten oder in Einzeldosis-Blisterpackungen in Umkartons mit 10 x 1, 50 x 1 oder 100 x 1 Filmtablette oder in Flaschen zu 90 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Deutschland

#### **Hersteller**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstraße 1  
85276 Pfaffenhofen  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.