

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roteas 15 mg filmomhulde tabletten
Roteas 30 mg filmomhulde tabletten
Roteas 60 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Roteas 15 mg filmomhulde tabletten

Iedere filmomhulde tablet van 15 mg bevat 15 mg edoxaban (als toсилаат).

Roteas 30 mg filmomhulde tabletten

Iedere filmomhulde tablet van 30 mg bevat 30 mg edoxaban (als toсилаат).

Roteas 60 mg filmomhulde tabletten

Iedere filmomhulde tablet van 60 mg bevat 60 mg edoxaban (als toсилаат).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Roteas 15 mg filmomhulde tabletten

Oranje, ronde, filmomhulde tabletten (6,7 mm diameter) met “DSC L15” gegraveerd.

Roteas 30 mg filmomhulde tabletten

Roze, ronde, filmomhulde tabletten (8,5 mm diameter) met “DSC L30” gegraveerd.

Roteas 60 mg filmomhulde tabletten

Gele, ronde, filmomhulde tabletten (10,5 mm diameter) met “DSC L60” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Roteas is geïndiceerd voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met een of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd ≥ 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA).

Roteas is geïndiceerd voor de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en voor de preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen (zie rubriek 4.4 voor hemodynamisch onstabiele patiënten met PE).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Preventie van beroerte en systemische embolie

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg edoxaban.

Behandeling met edoxaban bij patiënten met nvAF dient over een langere termijn te worden voortgezet.

Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTE)

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg edoxaban na aanvankelijk gebruik van parenteraal antistollingsmiddel gedurende ten minste 5 dagen (zie rubriek 5.1). Edoxaban en initiële parenterale anticoagulantia mogen niet gelijktijdig worden toegediend.

De duur van de therapie voor de behandeling van DVT en PE (veneuze trombo-embolie (VTE)), en preventie van herhaalde VTE dient per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloedingen (zie rubriek 4.4). Kortdurende therapie (ten minste 3 maanden) dient te worden gebaseerd op risicofactoren van tijdelijke aard (bijv. recente chirurgische ingreep, trauma, immobilisatie) en langere duur dient te zijn gebaseerd op permanente risicofactoren of idiopathische DVT of PE.

Voor nvAF en VTE is de aanbevolen dosis 30 mg edoxaban eenmaal daags bij patiënten met één of meerdere van de volgende klinische factoren:

- Matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCl) 15 - 50 ml/min)
- Laag lichaamsgewicht ≤ 60 kg
- Gelijktijdig gebruik van de volgende P-glycoproteïne (P-gp)-remmers: ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol.

Tabel 1: Samenvatting van dosering bij nvAF en VTE (DVT en PE)

Samenvattende leidraad voor dosering		
Aanbevolen dosis		eenmaal daags 60 mg edoxaban
Dosisaanbeveling voor patiënten met een of meer van de volgende klinische factoren:		
Nierfunctiestoornis	<i>Matig-ernstige of ernstige (CrCl 15 - 50 ml/min)</i>	eenmaal daags 30 mg edoxaban
Laag lichaamsgewicht	≤ 60 kg	
P-gp-remmers	<i>Ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol</i>	

Gemiste dosis

Wanneer een dosis edoxaban niet op het voorziene tijdstip werd ingenomen, moet de dosis onmiddellijk genomen worden en wordt de volgende dag doorgegaan met de aanbevolen eenmaal daagse inname. De patiënt mag niet het dubbele van de voorgeschreven dosis op dezelfde dag nemen om de overgeslagen dosis in te halen.

Overschakelen naar en van edoxaban

Voortzetting van de antistollingstherapie is belangrijk bij patiënten met nvAF en VTE. Er kunnen zich situaties voordoen die een verandering in de antistollingstherapie rechtvaardigen (Tabel 2).

Tabel 2: Overschakelen van antistollingstherapie voor nvAF en VTE (DVT en PE)

Overschakelen naar edoxaban		
Van	Naar	Aanbeveling
Vitamine K-antagonist (VKA)	Edoxaban	Stop met de VKA en start met edoxaban wanneer de internationale genormaliseerde ratio (INR) $\leq 2,5$ is.
Orale antistollingsmiddelen anders dan VKA <ul style="list-style-type: none">• dabigatran• rivaroxaban• apixaban	Edoxaban	Stop met dabigatran, rivaroxaban of apixaban en start met edoxaban op het moment van de volgende dosis van het orale antistollingsmiddel (zie rubriek 5.1).
Parenterale antistollingsmiddelen	Edoxaban	Deze geneesmiddelen dienen niet gelijktijdig te worden toegediend. Subcutaan antistollingsmiddel (d.w.z. laagmoleculairgewichtheparine (<i>low molecular weight heparin</i> , LMWH), zoals fondaparinux): Stop met het subcutane antistollingsmiddel en start met edoxaban op het tijdstip van de volgende geplande subcutane dosis van het antistollingsmiddel.
		Intraveneuze niet-gefractioneerde heparine (UFH): Stop met de infusie en start 4 uur later met edoxaban.

Overschakelen van edoxaban		
Van	Naar	Aanbeveling
Edoxaban	VKA	<p>Het kan gebeuren dat de anticoagulatie tijdens de overschakeling van edoxaban naar VKA inadequaaf is. Tijdens elke overschakeling naar een alternatief antistollingsmiddel moet een adequate anticoagulatie continu verzekerd zijn.</p> <p><i>Orale optie:</i> Dien voor patiënten die op dit moment op een dosis van 60 mg staan, een dosis van eenmaal daags 30 mg edoxaban samen met een geschikte VKA-dosis toe.</p> <p>Dien voor patiënten die nu op een dosis van 30 mg staan (voor een of meer van de volgende klinische factoren: matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 15 - 50 ml/min), laag lichaamsgewicht of gebruik met bepaalde P-gp-remmers), een eenmaal daagse dosis van 15 mg edoxaban samen met een geschikte VKA-dosis toe.</p> <p>Patiënten dienen geen oplaaddosis van VKA te nemen om snel een stabiele INR tussen 2 en 3 te bereiken. Men wordt geadviseerd rekening te houden met de onderhoudsdosis van VKA en als de patiënt voorheen een VKA nam of een geldig INR-gestuurd VKA-behandelingsalgoritme te gebruiken, conform de lokale praktijk.</p> <p>Zodra een INR van $\geq 2,0$ is bereikt, dient te worden gestopt met edoxaban. De meeste patiënten (85%) zouden binnen de 14 dagen na gelijktijdige toediening van edoxaban en VKA een INR van $\geq 2,0$ moeten kunnen bereiken. Na 14 dagen wordt geadviseerd te stoppen met edoxaban en de VKA voort te zetten en te titreren om een INR tussen 2 en 3 te bereiken.</p> <p>Het is raadzaam tijdens de eerste 14 dagen van gelijktijdige therapie de INR ten minste 3 keer te meten kort vóór inname van de dagelijkse dosis van edoxaban om de invloed van edoxaban op de INR-metingen tot een minimum te beperken. Bij gelijktijdige therapie met edoxaban en VKA, kan de INR tot maximaal 46% verhogen na de dosis van edoxaban.</p> <p><i>Parenterale optie:</i> Stop met edoxaban en dien een parenteraal antistollingsmiddel en VKA toe op het tijdstip van de volgende geplande dosis edoxaban. Zodra een stabiele INR van $\geq 2,0$ is bereikt, wordt de toediening van het parenterale antistollingsmiddel gestopt en de VKA-therapie wordt voortgezet.</p>

Overschakelen van edoxaban		
Van	Naar	Aanbeveling
Edoxaban	Orale antistollingsmiddelen anders dan VKA	Stop met edoxaban en start met het niet-VKA antistollingsmiddel op het tijdstip van de volgende geplande dosis edoxaban.
Edoxaban	Parenterale antistollingsmiddelen	Deze geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig toegediend worden. Stop met edoxaban en start met het parenterale antistollingsmiddel op het tijdstip van de volgende geplande dosis edoxaban.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisverlaging nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

De nierfunctie moet bij alle patiënten worden beoordeeld door de CrCl te berekenen voordat behandeling met edoxaban wordt ingesteld om patiënten met terminale nierziekte (d.w.z. CrCl < 15 ml/min) uit te sluiten, om de juiste dosis edoxaban te gebruiken bij patiënten met CrCl 15 - 50 ml/min (30 mg eenmaal daags), bij patiënten met CrCl > 50 ml/min (60 mg eenmaal daags) en wanneer een beslissing wordt genomen over het gebruik van edoxaban bij patiënten met een verhoogde CrCl (zie rubriek 4.4).

De nierfunctie moet ook worden beoordeeld wanneer een verandering in de nierfunctie wordt vermoed tijdens behandeling (bijv. hypovolemie, dehydratie en in geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen).

De methode die werd gebruikt voor het schatten van de nierfunctie (CrCl in ml/min) tijdens de klinische ontwikkeling van edoxaban was de Cockcroft-Gault-methode. De formule is als volgt:

- Voor creatinine in $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{leeftijd [jaar]}) \times \text{gewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})}{\text{serumcreatinine } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Voor creatinine in mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{leeftijd [jaar]}) \times \text{gewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})}{72 \times \text{serumcreatinine [mg/dl]}}$$

Deze methode wordt aanbevolen voor de beoordeling van de CrCl van patiënten vóór en tijdens behandeling met edoxaban.

Bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis (CrCl > 50 - 80 ml/min) is de aanbevolen dosis eenmaal daags 60 mg edoxaban.

Bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 15 - 50 ml/min) is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg edoxaban (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met terminale nierziekte (ESRD) (CrCl < 15 ml/min) of dialysepatiënten, wordt het gebruik van edoxaban niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Edoxaban is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis wordt edoxaban niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis is de aanbevolen dosis eenmaal daags 60 mg edoxaban (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van edoxaban (zie rubriek 4.4).

Patiënten met verhoogde leverenzymwaarden (alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransaminase (ASAT) > 2 x de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal*, ULN)) of totaal bilirubine $\geq 1,5$ x ULN werden uitgesloten in klinische onderzoeken. Daarom dient men bij deze patiëntengroep voorzichtig te zijn met het gebruik van edoxaban (zie rubriek 4.4 en 5.2). Leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd voordat edoxaban mag worden toegediend.

Lichaamsgewicht

Voor patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 60 kg, is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg edoxaban (zie rubriek 5.2).

Geslacht

Er is geen dosisverlaging vereist (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdig gebruik van Roteas met P-glycoproteïne (P-gp)-remmers

Bij patiënten die Roteas en de volgende P-gp-remmers gelijktijdig nemen: ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol, is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg Roteas (zie rubriek 4.5). Voor gelijktijdig gebruik van amiodaron, kinidine of verapamil is geen dosisverlaging nodig (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van Roteas met andere P-gp-remmers, inclusief humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-proteaseremmers, werd niet onderzocht.

Patiënten die cardioversie ondergaan

Roteas kan worden ingesteld of voortgezet bij patiënten die mogelijk cardioversie nodig hebben. Voor met een transoesofageaal echocardiogram (TEE) geleide cardioversie bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met anticoagulantia, moet behandeling met Roteas ten minste **2 uur** vóór cardioversie worden gestart om adequate anticoagulatie te garanderen (zie rubriek 5.1 en 5.2). Cardioversie moet uiterlijk 12 uur na de dosis Roteas op de dag van de procedure worden uitgevoerd.

Voor alle patiënten die cardioversie ondergaan: Voorafgaand aan cardioversie moet zijn bevestigd dat de patiënt Roteas volgens voorschrift heeft ingenomen. Beslissingen over het instellen en de duur van behandeling moeten de vastgelegde richtlijnen volgen voor behandeling met anticoagulantia bij patiënten die cardioversie ondergaan.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van edoxaban bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Edoxaban kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Voor patiënten die niet in staat zijn om de tabletten in hun geheel door te slikken, kunnen de Roteas tabletten worden fijngemaakt en met water of appelmoes worden gemengd en onmiddellijk oraal worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Roteas tabletten kunnen ook worden fijngemaakt en in een kleine hoeveelheid water worden gesuspenderd en onmiddellijk worden toegediend via een maagsonde, die nadien met water moet worden doorgespoeld (zie rubriek 5.2). Fijngemaakte Roteas tabletten zijn maximaal 4 uur stabiel in water en appelmoes.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Klinisch significante actieve bloeding.

Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen.

Letsel of een aandoening, die beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding. Hierbij kan het gaan om huidige of recente zweervorming in het maagdarmkanaal, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico, recent hersen- of spinaal letsel, recente hersenoperatie of een spinale of oftalmologische operatie, recente intracraniale bloeding, bekende of vermoede slokdarmspataders, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysmata of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen.

Ernstige hypertensie die niet onder controle is.

Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen zoals UFH, LMWH (enoxaparine, dalteparine, enz.), heparinederivaten (fondaparinux, enz.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, dabigatran etexilaat, rivaroxaban, apixaban, enz.) wordt niet aanbevolen tenzij in het specifieke geval dat er van oraal antistollingsmiddel wordt gewisseld (zie rubriek 4.2) of als UFH wordt gegeven in een dosis die nodig is om een centrale veneuze of arteriële katheter open te houden (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Edoxaban 15 mg is niet geïndiceerd als monotherapie, omdat het kan leiden tot een verminderde werkzaamheid. Het is uitsluitend geïndiceerd in het overschakelingsproces van edoxaban 30 mg (patiënten met één of meerdere klinische factoren voor verhoogde blootstelling; zie tabel 1) naar VKA, in combinatie met een geschikte VKA-dosis (zie tabel 2, rubriek 4.2).

Risico op bloedingen

Edoxaban verhoogt het risico op bloeding en kan ernstige, mogelijk fatale bloeding veroorzaken. Voor edoxaban wordt, net als voor andere antistollingsmiddelen, aanbevolen het bij patiënten met een verhoogd risico op bloeding met voorzichtigheid te gebruiken. Toediening van edoxaban dient gestaakt te worden als ernstige bloedingen optreden (zie rubriek 4.8 en 4.9).

In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijv. epistaxis, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien tijdens langdurige behandeling met edoxaban in vergelijking met behandeling met VKA. Daarom kan, naast adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht.

Verschillende subgroepen van patiënten, zoals hieronder beschreven, hebben een verhoogd risico op bloedingen. Deze patiënten moeten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van complicaties veroorzaakt door bloedingen en anemie (zie rubriek 4.8). Bij elke onverklaarbare daling in hemoglobine of bloeddruk dient gezocht te worden naar een bloedingslocatie.

Het antistollingseffect van edoxaban kan met standaardlaboratoriumtests niet op betrouwbare wijze worden gecontroleerd.

Een specifiek antistollingsonderdrukkend middel voor edoxaban is niet beschikbaar (zie rubriek 4.9).

Hemodialyse draagt niet significant bij aan de klaring van edoxaban (zie rubriek 5.2).

Ouderen

In verband met een mogelijk hoger risico op bloedingen dient men voorzichtig te zijn met de gelijktijdige toediening van edoxaban met acetylsalicylzuur (ASA) bij oudere patiënten (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornis

De oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (*area under the curve*, AUC) voor proefpersonen met lichte (CrCl > 50 - 80 ml/min), matig-ernstige (CrCl 30 - 50 ml/min) en ernstige (CrCl < 30 ml/min maar zonder dialyse te ondergaan) nierfunctiestoornis was met respectievelijk 32%, 74% en 72% verhoogd in relatie tot proefpersonen met normale nierfunctie (zie rubriek 4.2 voor dosisverlaging).

Bij patiënten met terminale nierziekte of dialysepatiënten wordt Roteas niet aangeraden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierfunctie bij nvAF

In vergelijking met een goede beheersing met warfarine is voor edoxaban een neiging tot verminderde werkzaamheid waargenomen bij een verhoogde CrCl (zie rubriek 5.1 voor ENGAGE AF-TIMI 48 en aanvullende gegevens afkomstig van E314 en ETNA-AF).

Edoxaban mag alleen worden gebruikt bij patiënten met nvAF en een hoge CrCl na een zorgvuldige evaluatie van het individuele trombo-embolische en bloedingsrisico.

Beoordeling van nierfunctie: CrCl moet bij alle patiënten worden gecontroleerd bij het begin van de behandeling en nadien wanneer dat klinisch aangewezen is (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Edoxaban wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Bij patiënten met lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van edoxaban (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verhoogde leverenzymwaarden (ALAT/ASAT > 2 x ULN) of totaal bilirubine $\geq 1,5$ x ULN werden uitgesloten in klinische onderzoeken. Daarom dient men bij deze patiëntengroep voorzichtig te zijn met het gebruik van edoxaban (zie rubriek 4.2 en 5.2). Voorafgaand aan het starten met edoxaban dienen leverfunctietests te worden uitgevoerd.

Voor patiënten die langer dan 1 jaar worden behandeld met edoxaban wordt periodieke controle van de leverfunctie geadviseerd.

Stoppen voor een chirurgische ingreep en andere interventies

Wanneer moet worden gestopt met anticoagulatie voor het verminderen van het risico op bloeding bij een chirurgische ingreep of andere procedures, dient zo snel mogelijk en bij voorkeur ten minste 24 uur vóór de procedure te worden gestopt met edoxaban.

Bij de beslissing of een procedure uitgesteld zou moeten worden tot 24 uur na de laatste dosis edoxaban, dient het verhoogde risico op bloeding te worden afgewogen tegen de urgentie van de interventie. Edoxaban dient zodra adequate hemostase is vastgesteld na de chirurgische of andere procedures opnieuw te worden gestart, erop gelet dat de tijd tot begin van het therapeutische antistollingseffect van edoxaban 1 – 2 uur is. Overweeg de toediening van een parenteraal antistollingsmiddel wanneer er tijdens of na chirurgische interventie geen orale geneesmiddelen kunnen worden genomen en schakel vervolgens over op orale dagelijkse edoxaban (zie rubriek 4.2).

Interactie met andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die van invloed zijn op hemostase kunnen het risico op bloeding verhogen. Deze omvatten ASA, P2Y₁₂-bloedplaatjesremmers, andere antitrombotica, fibrinolytische therapie, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en chronische niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (zie rubriek 4.5).

Prothetische hartkleppen en matig-ernstige tot ernstige mitralisstenose

Edoxaban is niet bestudeerd bij patiënten met mechanische hartkleppen, bij patiënten tijdens de eerste 3 maanden na implantatie van een bioprothetische hartklep, met of zonder atriumfibrilleren, of bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige mitralisstenose. Gebruik van edoxaban bij deze patiënten wordt daarom niet aangeraden.

Hemodynamisch onstabiele patiënten met PE, of patiënten bij wie trombolysie of pulmonale embolectomie noodzakelijk is

Edoxaban wordt niet aanbevolen als een alternatief voor UFH bij patiënten met pulmonaire embolie die hemodynamisch onstabiel zijn of mogelijk trombolysie of pulmonale embolectomie ondergaan, aangezien de veiligheid en werkzaamheid van edoxaban niet zijn vastgesteld in deze klinische situaties.

Patiënten met actieve kanker

De werkzaamheid en veiligheid van edoxaban bij de behandeling en/of preventie van VTE bij patiënten met actieve kanker zijn niet vastgesteld.

Patiënten met antifosfolipidesyndroom

Direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen zoals edoxaban worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidesyndroom. In het bijzonder zou een behandeling met direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen bij patiënten die drievoudig positief zijn (voor lupus anticoagulans, anticardioline-antilichamen en anti- β_2 -glycoproteïne 1-antilichamen) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogd aantal recidiverende trombosevoorvallen in vergelijking met een behandeling met vitamine K-antagonisten.

Laboratorium coagulatieparameters

Hoewel voor de behandeling met edoxaban geen routinematige controle nodig is, kan het effect op anticoagulatie worden geschat door een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor Xa (anti-FXa) -bepaling. Deze evaluatie kan bijdragen aan het nemen van klinische beslissingen in specifieke situaties zoals bijv. bij overdosering en spoedoperatie (zie ook rubriek 5.2).

Edoxaban verlengt standaardstollingstests, zoals protrombinetijd (PT), INR, en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) als gevolg van Factor Xa (FXa) -remming. De veranderingen die worden waargenomen in deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis zijn echter gering, kunnen sterk variëren en kunnen niet als parameter gebruikt worden bij het controleren van het anticoagulatie-effect van edoxaban.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Edoxaban wordt voornamelijk geabsorbeerd in het bovenste deel van het maag-darmkanaal. Geneesmiddelen of aandoeningen die de maaglediging of de darmmotiliteit verhogen kunnen hierdoor de desintegratie en absorptie van edoxaban verlagen.

P-gp-remmers

Edoxaban is een substraat voor de effluxtransporter P-gp. In farmacokinetische (PK) onderzoeken resulteerde gelijktijdige toediening van edoxaban met de P-gp-remmers ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol, kinidine of verapamil in verhoogde plasmaconcentraties van edoxaban. Bij gelijktijdig gebruik van edoxaban met ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol is dosisverlaging tot eenmaal daags 30 mg nodig. Bij gelijktijdig gebruik van edoxaban met kinidine, verapamil of amiodaron is verlaging van de dosis op basis van klinische gegevens niet nodig (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van edoxaban met andere P-gp-remmers, inclusief HIV-proteaseremmers, is niet onderzocht.

Edoxaban eenmaal daags 30 mg moet worden toegediend tijdens gelijktijdig gebruik met de volgende P-gp-remmers:

- *Ciclosporine*: Gelijktijdige toediening van een enkele dosis ciclosporine 500 mg met een enkele dosis edoxaban 60 mg verhoogde de AUC en de maximale serumconcentratie (C_{max}) van edoxaban respectievelijk met 73% en 74%.
- *Dronedarone*: Tweemaal daags dronedarone 400 mg gedurende 7 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op dag 5 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 85% en 46%.
- *Erytromycine*: Viermaal daags erytromycine 500 mg gedurende 8 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op dag 7 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 85% en 68%.
- *Ketoconazol*: Eenmaal daags ketoconazol 400 mg gedurende 7 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op dag 4 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 87% en 89%.

Edoxaban eenmaal daags 60 mg wordt aanbevolen tijdens gelijktijdig gebruik met de volgende P-gp-remmers:

- *Kinidine*: Eenmaal daags kinidine 300 mg op dag 1 en 4 en driemaal daags op dag 2 en 3, met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op dag 3, verhoogde respectievelijk de AUC van edoxaban gedurende 24 uur met 77% en C_{max} met 85%.
- *Verapamil*: Eenmaal daags verapamil 240 mg gedurende 11 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op dag 10 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban met ongeveer 53%.
- *Amiodaron*: Gelijktijdige toediening van eenmaal daags amiodaron 400 mg met eenmaal daags edoxaban 60 mg verhoogde de AUC met 40% en de C_{max} met 66%. Dit werd niet beschouwd als zijnde klinisch significant. In het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek bij nvAF, kwamen de werkzaamheids- en veiligheidsresultaten overeen voor proefpersonen met en zonder gelijktijdig gebruik van amiodaron.

P-gp-inductoren

Gelijktijdige toediening van edoxaban met de P-gp-inductor rifampicine leidde tot een afname van de gemiddelde AUC-waarde voor edoxaban en een kortere halfwaardetijd, met mogelijke afname van de farmacodynamische effecten ervan. Het gelijktijdige gebruik van edoxaban met andere P-gp-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van edoxaban. Bij gelijktijdige toediening met P-gp-inductoren dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van edoxaban.

P-gp-substraten

Digoxine: Eenmaal daags edoxaban 60 mg op de dagen 1 tot 14 met gelijktijdige toediening van meerdere dagelijkse doses van tweemaal daags digoxine 0,25 mg (dag 8 en 9) en eenmaal daags 0,25 mg (dagen 10 tot 14) verhoogde de C_{max} van edoxaban met 17%, zonder enig significant effect op

de AUC of nierklaring bij *steady state*. Wanneer de effecten van edoxaban op de PK van digoxine ook werden onderzocht, steeg de C_{max} van digoxine met ongeveer 28% en AUC met 7%. Dit werd niet gezien als klinisch relevant. Wanneer edoxaban wordt toegediend met digoxine is dosisaanpassing niet nodig.

Antistollingsmiddelen, plaatjesaggregatieremmers, NSAID's en SSRI's/SNRI's

Antistollingsmiddelen: Gelijktijdige toediening van edoxaban met andere antistollingsmiddelen is gecontra-indiceerd als gevolg van een verhoogd risico op bloeding (zie rubriek 4.3).

ASA: Gelijktijdige toediening van ASA (100 mg of 325 mg) en edoxaban verhoogde de bloedingstijd in relatie tot ieder geneesmiddel op zich. Gelijktijdige toediening van ASA in een hoge dosis (325 mg) verhoogde de *steady state* C_{max} en de AUC van edoxaban respectievelijk met 35% en 32%. Het gelijktijdige chronische gebruik van ASA in een hoge dosis (325 mg) met edoxaban wordt niet aangeraden. Gelijktijdige toediening van hogere doses dan 100 mg ASA dient uitsluitend onder medisch toezicht te worden uitgevoerd.

In klinische onderzoeken was gelijktijdig gebruik van ASA (lage dosis ≤ 100 mg/dag), andere antibloedplaatjesmiddelen en thienopyridines toegestaan en dit resulteerde in een ongeveer 2-voudige verhoging in ernstige bloedingen in vergelijking met geen gelijktijdig gebruik, hoewel in een soortgelijke mate in de edoxaban- en warfarinegroepen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van ASA in een lage dosis (≤ 100 mg) had geen invloed op de piek- of totale blootstelling van edoxaban hetzij na een enkele dosis of op *steady state*.

Edoxaban kan gelijktijdig met ASA in lage dosis (≤ 100 mg/dag) worden toegediend.

Bloedplaatjesremmers: In ENGAGE AF-TIMI 48 was gelijktijdig gebruik van thienopyridines (bijv. clopidogrel) monotherapie toegestaan en resulteerde in verhoogde klinisch relevante bloeding hoewel met een lager risico op bloeding voor edoxaban in vergelijking met warfarine (zie rubriek 4.4).

Er is zeer beperkte ervaring met het gebruik van edoxaban met duale antibloedplaatjestherapie of fibrinolytica.

NSAID's: Gelijktijdige toediening van naproxen en edoxaban verhoogde de bloedingstijd in relatie tot ieder geneesmiddel op zich. Naproxen had geen effect op de C_{max} en AUC van edoxaban. In klinische onderzoeken resulteerde gelijktijdige toediening van NSAID's in verhoogde klinisch relevante bloeding. Chronisch gebruik van NSAID's met edoxaban wordt niet aangeraden.

SSRI's/SNRI's: Net als bij andere anticoagulantia kan de mogelijkheid bestaan dat patiënten verhoogd risico lopen op bloedingen in geval van gelijktijdig gebruik met SSRI's of SNRI's als gevolg van het gemelde effect daarvan op bloedplaatjes (zie rubriek 4.4).

Effect van edoxaban op andere geneesmiddelen

Edoxaban verhoogde de C_{max} van gelijktijdig toegediende digoxine met 28%; de AUC werd echter niet beïnvloed. Edoxaban had geen effect op de C_{max} en AUC van kinidine.

Edoxaban verlaagde de C_{max} en AUC van gelijktijdig toegediend verapamil respectievelijk met 14% en 16%.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschap vermijden tijdens de behandeling met edoxaban.

Zwangerschap

De veiligheid en werkzaamheid van edoxaban zijn niet vastgesteld bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Vanwege de mogelijke reproductietoxiciteit, het inherente risico van bloedingen en aangezien edoxaban de placenta passeert, is Roteas gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

De veiligheid en werkzaamheid van edoxaban zijn niet vastgesteld bij vrouwen die borstvoeding geven. Uit gegevens bij dieren blijkt dat edoxaban in melk wordt uitgescheiden. Daarom is Roteas gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Roteas moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd met edoxaban om de effecten op de vruchtbaarheid bij mensen te onderzoeken. In een studie naar de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten werden geen effecten gezien (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Roteas heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van edoxaban is gebaseerd op twee fase 3-onderzoeken (21.105 patiënten met nvAF en 8.292 patiënten met VTE (DVT en PE)) en op ervaring na verlening van de handelsvergunning.

De bijwerkingen die het vaakst gemeld zijn bij behandeling met edoxaban zijn epistaxis (7,7%), hematurie (6,9%) en anemie (5,3%).

Bloeding kan zich op elke plek voordoen, en kan ernstig en zelfs fataal zijn (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 geeft de lijst weer van bijwerkingen uit de twee centrale fase 3-onderzoeken bij patiënten met VTE en nvAF gecombineerd voor beide indicaties en bijwerkingen die zijn vastgesteld sinds het geneesmiddel in de handel is gebracht. De bijwerkingen worden gerangschikt op MedDRA systeem/orgaanklasse (*system organ class*, SOC) en frequentie met behulp van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 3: Lijst van bijwerkingen voor nvAF en VTE

Systeem/orgaanklasse	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Anemie	Vaak
Trombocytopenie	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid	Soms
Anafylactische reactie	Zelden
Allergisch oedeem	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid	Vaak
Hoofdpijn	Vaak
Intracraniale bloeding (ICH)	Soms
Subarachnoïdale bloeding	Zelden
Oogaandoeningen	
Conjunctiva/sclerabloeding	Soms
Intra-oculaire hemorragie	Soms
Hartaandoeningen	
Pericardhemorragie	Zelden
Bloedvataandoeningen	
Overige hemorragie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Bloedneus	Vaak
Haemoptysis	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	
Abdominale pijn	Vaak
Bloeding in het onderste deel van het maagdkanaal	Vaak
Bloeding in het bovenste deel van het maagdkanaal	Vaak
Orale/farynxbloeding	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Retroperitoneale hemorragie	Zelden
Lever- en galaandoeningen	
Bilirubine in bloed verhoogd	Vaak
Gammaglutamyltransferase verhoogd	Vaak
Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	Soms
Transaminasen verhoogd	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Cutane wekedelenbloeding	Vaak
Rash	Vaak
Pruritus	Vaak
Urticaria	Soms

Systeem/orgaanklasse	Frequentie
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Intramusculaire bloeding (geen compartimentsyndroom)	Zelden
Intra-articulaire hemorragie	Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	
Macroscopische hematurie/uretrale bloeding	Vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaginale bloeding ¹	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Bloeding op een injectieplaats	Vaak
Onderzoeken	
Leverfunctietest abnormaal	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Bloeding op de plaats van de chirurgische ingreep	Soms
Subdurale hemorragie	Zelden
Bloedverlies tijdens ingrepen	Zelden

¹ Rapportagepercentages zijn gebaseerd op de vrouwelijke populatie in klinische onderzoeken. Vaginale bloedingen werden vaak gemeld bij vrouwen jonger dan 50 jaar, terwijl het soms voorkwam bij vrouwen ouder dan 50 jaar.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragische anemie

Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme kan het gebruik van edoxaban geassocieerd zijn met een verhoogd risico op occulte of duidelijke bloedingen van elk weefsel of orgaan, die kunnen leiden tot posthemorragische anemie. De klachten, symptomen en ernst (inclusief fatale afloop) variëren afhankelijk van de locatie en mate of uitgebreidheid van de bloeding en/of anemie (zie rubriek 4.9). In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijv. epistaxis, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien tijdens langdurige behandeling met edoxaban in vergelijking met behandeling met een VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht. Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn bij bepaalde patiëntengroepen, bijvoorbeeld bij patiënten met ernstige arteriële hypertensie die niet onder controle is en/of die gelijktijdig een behandeling krijgen die de hemostase beïnvloedt (zie rubriek 4.4). Menstruele bloedingen kunnen intensiever worden en/of langer duren. Bloedingscomplicaties kunnen zich uiten in zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarde zwelling, dyspneu en onverklaarde shock.

Bekende complicaties als gevolg van een ernstige bloeding, zoals compartimentsyndroom en nierfalen als gevolg van hypoperfusie, zijn gemeld voor edoxaban. Daarom moet bij de beoordeling van de conditie van patiënten die worden behandeld met anticoagulantia de mogelijkheid van een bloeding worden overwogen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering met edoxaban kan leiden tot hemorragie. Ervaring met gevallen van overdosering is zeer beperkt.

Een specifiek antidotum dat de farmacodynamische effecten van edoxaban tegengaat, is niet beschikbaar.

In geval van overdosering van edoxaban kan voor het verminderen van absorptie vroegtijdige toediening van actieve kool worden overwogen. Deze aanbeveling is gebaseerd op standaardbehandeling van overdosering van geneesmiddelen en beschikbare gegevens over gelijksoortige verbindingen daar het gebruik van actieve kool om absorptie van edoxaban te verminderen niet specifiek is bestudeerd in het klinische programma van edoxaban.

Behandeling van een bloeding

Mocht een bloeding complicatie optreden bij een patiënt die edoxaban krijgt, dan dient de volgende inname van edoxaban te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt, naargelang wat passend wordt geacht. Edoxaban heeft een halfwaardetijd van ongeveer 10 tot 14 uur (zie rubriek 5.2). Behandeling dient per patiënt te worden afgestemd op basis van de ernst en locatie van de hemorragie. Gepaste symptomatische behandeling kan naar behoefte worden gegeven, zoals mechanische compressie (bijv. voor ernstige epistaxis), chirurgische hemostase met procedures voor het onder controle brengen van bloedingen, suppletie van vocht en hemodynamische ondersteuning, bloedproducten (erythrocytenconcentraat of “fresh frozen” plasma, afhankelijk van de geassocieerde anemie of coagulopathie) of bloedplaatjes.

Voor een levensbedreigende bloeding die niet onder controle gebracht kan worden met de maatregelen zoals transfusie of hemostase, heeft de toediening van een 4-factor protrombinecomplex-concentraat (PCC) van 50 IE/kg aangetoond dat de effecten van edoxaban 30 minuten na voltooiing van de infusie worden tegengegaan.

Recombinant-factor VIIa (r-FVIIa) kan ook worden overwogen. Er is echter beperkte klinische ervaring met het gebruik van dit product bij personen die edoxaban ontvangen.

Bij ernstige bloedingen moet overleg met een stollingsexpert worden overwogen, indien deze op de locatie aanwezig is.

Protaminesulfaat en vitamine K hebben naar verwachting geen invloed op de antistollingswerking van edoxaban.

Er is geen ervaring met antifibrinolytische middelen (tranexaminezuur, aminocapronzuur) bij personen die edoxaban krijgen. Er is geen wetenschappelijke grond voor de werkzaamheid van, noch ervaring met het gebruik van systemische hemostatica (desmopressine, aprotinine) bij personen die edoxaban krijgen. Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is edoxaban naar verwachting niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotica, directe factor Xa-remmers, ATC-code: B01AF03.

Werkingsmechanisme

Edoxaban is een zeer selectieve, directe en reversibele remmer van FXa, het serineprotease in het gemeenschappelijke deel van de coagulatiecascade. Edoxaban remt vrije FXa en

protrombinaseactiviteit. Remming van FXa in de coagulatiecascade vermindert het genereren van trombine, verlengt de stollingstijd en vermindert het risico op trombusvorming.

Farmacodynamische effecten

Edoxaban produceert een snel begin van de farmacodynamische effecten binnen 1 - 2 uur, wat overeen komt met piekblootstelling van edoxaban (C_{max}). De farmacodynamische effecten die worden gemeten door middel van anti-FXa-assay zijn voorspelbaar, en correleren met de dosis en de concentratie van edoxaban. Als gevolg van FXa-remming, verlengt edoxaban ook de stollingstijd in tests, zoals PT en aPTT. Veranderingen die worden waargenomen in deze stollingstests zijn te verwachten bij de therapeutische dosis; deze veranderingen zijn echter klein, onderhevig aan een hoge mate van variabiliteit en niet bruikbaar bij het controleren van het antistollingseffect van edoxaban.

Effecten van coagulatiemarkers bij het overschakelen van rivaroxaban, dabigatran of apixaban naar edoxaban

In klinische farmacologieonderzoeken, hebben gezonde proefpersonen eenmaal daags 20 mg rivaroxaban, tweemaal daags 150 mg dabigatran of tweemaal daags 5 mg apixaban ontvangen, gevolgd door een enkele dosis van 60 mg edoxaban op dag 4. Het effect op de PT en andere coagulatiebiomarkers (bijv. anti-FXa, aPTT) werd gemeten. Na de overschakeling op edoxaban op dag 4 kwam de PT overeen met dag 3 van rivaroxaban en apixaban. Voor dabigatran werd hogere aPTT-activiteit waargenomen na toediening van edoxaban met eerdere behandeling met dabigatran ten opzichte van die na behandeling met alleen edoxaban. Dit wordt gezien als het gevolg van het overdrachteffect van de behandeling met dabigatran; dit heeft echter niet geleid tot een verlenging van de bloedingstijd.

Op basis van deze gegevens, bij het overschakelen van deze antistollingsmiddelen op edoxaban, kan de eerste dosis edoxaban worden geïnitieerd op het tijdstip van de volgende geplande dosis van het vorige antistollingsmiddel (zie rubriek 4.2).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van beroerte en systemische embolie

Het klinische programma van edoxaban voor atriumfibrilleren werd ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van twee dosisgroepen edoxaban aan te tonen in vergelijking met warfarine ter preventie van beroerte en systemische embolie bij proefpersonen met nvAF en bij een matig tot hoog risico op beroerte en systemische embolische voorvallen (SEE).

In het centrale ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (een voorvalgestuurd, fase 3, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek met parallelle groepen) werden 21.105 proefpersonen, met een gemiddelde score voor congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd ≥ 75 jaar, diabetes mellitus en beroerte (CHADS₂-score) van 2,8, gerandomiseerd naar de behandelingsgroep van ofwel eenmaal daags 30 mg edoxaban of eenmaal daags 60 mg edoxaban of warfarine. Bij proefpersonen in beide behandelingsgroepen met edoxaban werd hun dosis gehalveerd wanneer een of meer van de volgende klinische factoren aanwezig waren: matig-ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 30 - 50 ml/min), laag lichaamsgewicht (≤ 60 kg) of gelijktijdig gebruik van specifieke P-gp-remmers (verapamil, kinidine, dronedarone).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de samenstelling van beroerte en SEE.

Secundaire werkzaamheidseindpunten waren: samenstelling van beroerte, SEE en cardiovasculaire (CV) mortaliteit; ernstige cardiovasculaire bijwerking (MACE), wat de samenstelling is van niet-fataal myocardinfarct (MI), niet-fatale beroerte, niet-fataal SEE en overlijden als gevolg van een CV oorzaak of bloeding; samenstelling van beroerte, SEE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak.

De mediane blootstelling van onderzoeksgeneesmiddel voor zowel de edoxaban 60 mg als 30 mg behandelingsgroepen was 2,5 jaar. De mediane onderzoeksfollow-up voor zowel de edoxaban 60 mg als 30 mg behandelingsgroepen was 2,8 jaar. De mediane blootstelling van proefpersonen was 15.471 proefpersoonjaren en 15.840 proefpersoonjaren voor de behandelingsgroepen van

respectievelijk 60 mg en 30 mg; en de mediane proefpersoon follow-up was 19.191 proefpersoonjaren en 19.216 proefpersoonjaren voor de behandelingsgroepen van respectievelijk 60 mg en 30 mg.

In de warfarinegroep was de mediane TTR (tijd in therapeutisch bereik; INR 2,0 tot 3,0) 68,4%.

De hoofdanalyse van de werkzaamheid was gericht op het aantonen van de niet-inferioriteit van edoxaban *versus* warfarine bij eerste beroerte of SEE die optrad tijdens behandeling of binnen 3 dagen na inname van de laatste dosis in de gemodificeerde *intent-to-treat* (mITT)-populatie. Edoxaban 60 mg was niet-inferieur ten opzichte van warfarine voor het primaire werkzaamheidseindpunt van beroerte of SEE (bovengrens van de 97,5% BI van de hazardratio (HR) was onder de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitsmarge van 1,38) (Tabel 4).

Tabel 4: Beroertes en SEE in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (mITT, bij behandeling)

Primair eindpunt	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) (N = 7.012)	Warfarine (N = 7.012)
Eerste beroerte/SEE^a		
n	182	232
Voorvalpercentage (%/jr) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% BI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-waarde voor niet-inferioriteit ^c	< 0,0001	
Eerste ischemische beroerte		
n	135	144
Voorvalpercentage (%/jr) ^b	0,87	0,93
HR (95% BI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Eerste hemorragische beroerte		
n	40	76
Voorvalpercentage (%/jr) ^b	0,26	0,49
HR (95% BI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Eerste SEE		
n (%/jr) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% BI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Afkortingen: HR = hazardratio *versus* warfarine, BI = betrouwbaarheidsinterval, n = aantal voorvallen, mITT = gemodificeerde *intent-to-treat*, N = aantal proefpersonen in mITT-populatie, SEE = systemic embolic event (systemisch embolisch voorval), jr = jaar.

^a Een proefpersoon kan in meerdere rijen zijn vertegenwoordigd.

^b Het voorvalpercentage (%/jr) wordt berekend als aantal voorvallen/proefpersoonjaren blootstelling.

^c De tweezijdige p-waarde is gebaseerd op de niet-inferioriteitsmarge van 1,38.

Tijdens de totale onderzoeksperiode in de ITT-populatie (analysezet voor het aantonen van superioriteit) kwamen beoordeelde beroerte of SEE voor bij 296 proefpersonen in de groep van edoxaban 60 mg (1,57% per jaar) en 337 proefpersonen in de warfarinegroep (1,80% per jaar). In vergelijking met proefpersonen behandeld met warfarine was de HR in de groep van edoxaban 60 mg 0,87 (99% BI: 0,71; 1,07; p = 0,08 voor superioriteit).

In subgroepanalyses, voor proefpersonen in de 60 mg behandelingsgroep van wie de dosis werd verlaagd tot 30 mg in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (voor lichaamsgewicht ≤ 60 kg, matig-ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers), was het voorvalpercentage: 2,29% per jaar voor het primaire eindpunt, in vergelijking met het voorvalpercentage van 2,66% per jaar voor de overeenkomende proefpersonen in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,86 (0,66; 1,13)].

De werkzaamheidsresultaten voor vooraf gespecificeerde grote subgroepen (met de benodigde dosisverlaging), waaronder leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, nierfunctiestatus, eerdere beroerte of TIA, diabetes en P-gp-remmers kwamen over het algemeen overeen met de primaire werkzaamheidsresultaten voor de totale tijdens de studie bestudeerde populatie.

De HR (edoxaban 60 mg *versus* warfarine) voor het primaire eindpunt in de centra met een lagere gemiddelde INR-tijd in de therapeutische breedte (INR TTR) voor warfarine was 0,73 – 0,80 voor de laagste 3 kwartielen (INR TTR \leq 57,7% tot \leq 73,9%). Het was 1,07 in centra met de beste controle van behandeling met warfarine (4^{de} kwartiel met $>$ 73,9% van INR-waarden in het therapeutische bereik).

Er was een statistisch significante interactie tussen het effect van edoxaban *versus* warfarine op het resultaat van de hoofdstudie (beroerte/SEE) en de nierfunctie (p-waarde 0,0042; mITT, totale onderzoeksperiode).

Tabel 5 geeft ischemische beroertes/SEE weer volgens categorie van CrCl bij patiënten met nvAF in ENGAGE AF-TIMI 48. In beide behandelingsgroepen is er een afnemend percentage voorvallen bij toenemende CrCl.

Tabel 5: Aantal ischemische beroertes/SEE volgens categorie van CrCl in ENGAGE AF-TIMI 48, totale onderzoeksperiode van mITT-analyseset

CrCl-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvallen	Voorval percentage (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorval percentage (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	63	1,89	1.305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 tot ≤ 70	2.093	85	1,51	2.106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 tot ≤ 90	1.661	45	0,99	1.703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 tot ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 tot ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Afkortingen: CrCl = creatinineklaring; N = aantal proefpersonen in de mITT-populatie van de totale onderzoeksperiode; mITT = gemodificeerde *intent-to-treat*; n = aantal patiënten in subgroep; HR = hazardratio *versus* warfarine; BI = betrouwbaarheidsinterval.

*HR niet berekend indien het aantal voorvallen $<$ 5 in één behandelingsgroep.

Binnen de subgroepen van nierfunctie kwamen de resultaten voor de secundaire werkzaamheidseindpunten overeen met die voor het primaire eindpunt.

Over de totale onderzoeksperiode van ITT werd een superioriteitstest uitgevoerd.

Beroerte en SEE traden bij minder proefpersonen in de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban dan bij de warfarinegroep op (respectievelijk 1,57% en 1,80% per jaar), met een HR van 0,87 (99% BI: 0,71; 1,07; p = 0,0807 voor superioriteit).

De voorgespecificeerde samengestelde eindpunten voor de vergelijking van de behandelingsgroep van 60 mg edoxaban met warfarine voor beroerte, SEE en CV-mortaliteit was HR (99% BI) 0,87 (0,76; 0,99), MACE 0,89 (0,78; 1,00), en beroerte, SEE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak 0,90 (0,80; 1,01).

De resultaten voor mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek waren 769 (3,99% per jaar) voor proefpersonen

die 60 mg edoxaban (30 mg dosis verlaagd) gebruikten ten opzichte van 836 (4,35% per jaar) voor warfarine [HR (95% BI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) per subgroep van nierfunctie (edoxaban *versus* warfarine): CrCl 30 tot \leq 50 ml/min [HR (95% BI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl > 50 tot < 80 ml/min [HR (95% BI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCl \geq 80 ml/min [HR (95% BI): 1,15 (0,95; 1,40)].

60 mg edoxaban (30 mg dosis verlaagd) resulteerde in een lager percentage van cardiovasculaire mortaliteit in vergelijking met warfarine [HR (95% BI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Beoordeelde werkzaamheidsgegevens voor cardiovasculaire mortaliteit per subgroep van nierfunctie (edoxaban *versus* warfarine): CrCl 30 tot \leq 50 ml/min [HR (95% BI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl > 50 tot < 80 ml/min [HR (95% BI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCl \geq 80 ml/min [HR (95% BI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Het primaire veiligheidseindpunt was ernstige bloeding.

In vergelijking met de warfarinegroep was er een aanzienlijke risicovermindering bij ernstige bloeding in de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban (respectievelijk 2,75% en 3,43% per jaar) [HR (95% BI): 0,80 (0,71; 0,91); $p = 0,0009$], ICH (respectievelijk 0,39% en 0,85% per jaar) [HR (95% BI): 0,47 (0,34; 0,63); $p < 0,0001$] en andere bloedingstypes (Tabel 6).

De vermindering in fatale bloedingen was ook significant voor de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban in vergelijking met de warfarinegroep (0,21% en 0,38%) [HR (95% BI): 0,55 (0,36; 0,84); $p = 0,0059$ voor superioriteit], voornamelijk in verband met de vermindering van fatale ICH-bloedingen [HR (95% BI): 0,58 (0,35; 0,95); $p = 0,0312$].

Tabel 6: Bloedingen in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek - veiligheidsanalyse bij behandeling

	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) (N = 7.012)	Warfarine (N = 7.012)
Ernstige bloeding		
n	418	524
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	2,75	3,43
HR (95% BI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-waarde	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	0,39	0,85
HR (95% BI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Fatale bloeding		
n	32	59
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	0,21	0,38
HR (95% BI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM bloeding		
n	1.214	1.396
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	8,67	10,15
HR (95% BI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Elke bevestigde bloeding^c		
n	1.865	2.114
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	14,15	16,40
HR (95% BI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Afkortingen: ICH = intracraniale hemorragie, HR = hazardratio *versus* warfarine,

BI = betrouwbaarheidsinterval, CRNM = *clinically relevant non-major* (klinisch relevant niet-ernstig), n = aantal proefpersonen met voorvallen, N = aantal proefpersonen in veiligheidspopulatie, jr = jaar.

^a Het voorvalpercentage (%/jr) wordt berekend als aantal voorvallen/proefpersoonjaren blootstelling.

^b ICH omvat primaire hemorragische beroerte, subarachnoïdale bloeding, epi-/subdurale bloeding en ischemische beroerte met ernstige hemorragische conversie. Alle ICH's die werden gerapporteerd op de 'electronic case report' (eCRF)-formulieren voor beoordeelde cerebrovasculaire en niet-intracraniale bloeding die werden bevestigd door de beoordelaars zijn opgenomen in de ICH-tellingen.

^c 'Elke bevestigde bloeding' omvat de bloedingen die door de beoordelaar werden gedefinieerd als klinisch manifest.

NB: Een proefpersoon kan in meerdere subcategorieën worden opgenomen als hij/zij een voorval heeft gehad voor deze categorieën. Het eerste voorval van elke categorie is opgenomen in de analyse.

Tabellen 7, 8 en 9 geven ernstige bloedingen, fatale bloedingen en intracraniale bloedingen volgens categorie van CrCl bij patiënten met nvAF in ENGAGE AF-TIMI 48. In beide behandelingsgroepen is er een afnemend percentage voorvallen bij toenemende CrCl.

Tabel 7: Aantal voorvallen van ernstige bloeding volgens categorie van CrCl in ENGAGE AF-TIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling^a

CrCl-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvallen	Voorval percentage (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorval percentage (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	96	3,91	1.305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 tot ≤ 70	2.093	148	3,31	2.106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 tot ≤ 90	1.661	108	2,88	1.703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 tot ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 tot ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44; 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29; 1,15)

Tabel 8: Aantal gevallen van fatale bloeding volgens categorie van CrCl in ENGAGE AF-TIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling^a

CrCl-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvallen	Voorval percentage (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorval percentage (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	9	0,36	1.305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 tot ≤ 70	2.093	8	0,18	2.106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 tot ≤ 90	1.661	10	0,26	1.703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 tot ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 tot ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabel 9: Aantal gevallen van intracraniale bloeding volgens categorie van CrCl in ENGAGE AF-TIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling^a

CrCl-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvallen	Voorvalpercentage (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorvalpercentage (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	16	0,64	1.305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 tot ≤ 70	2.093	19	0,42	2.106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 tot ≤ 90	1.661	17	0,44	1.703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 tot ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 tot ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Afkortingen: N = aantal proefpersonen in de mITT-populatie van de totale onderzoeksperiode; mITT = gemodificeerde *intent-to-treat*; n = aantal patiënten in subgroep; HR = hazardratio *versus* warfarine; BI = betrouwbaarheidsinterval.

*HR niet berekend indien het aantal voorvallen < 5 in één behandelingsgroep.

^a Bij behandeling: Tijd vanaf de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot de laatste dosis plus 3 dagen.

In subgroepanalyses, voor proefpersonen in de 60 mg behandelingsgroep van wie de dosis werd verminderd tot 30 mg in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek voor lichaamsgewicht ≤ 60 kg, matig-ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers, hadden 104 (3,05% per jaar) proefpersonen op een verminderde dosis van 30 mg edoxaban en 166 (4,85% per jaar) proefpersonen met een verminderde warfarinedosis een ernstige bloeding [HR (95% BI): 0,63 (0,50; 0,81)].

In het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek was er een significante verbetering in het netto klinische resultaat (eerste beroerte, SEE, ernstige bloeding, of mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak; mITT-populatie, totale onderzoeksperiode) ten gunste van edoxaban, HR (95% BI): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024, wanneer 60 mg edoxaban behandelingsgroep werd vergeleken met warfarine.

Behandeling van DVT, behandeling van PE en de preventie van herhaalde DVT en PE (VTE)

Het klinische programma met edoxaban voor veneuze trombo-embolie (VTE) werd ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van edoxaban aan te tonen bij de behandeling van DVT en PE, en de preventie van herhaalde DVT en PE.

In het centrale Hokusai-VTE onderzoek werden 8.292 proefpersonen gerandomiseerd. Eerste werden ze behandeld met heparine (enoxaparine of niet-gefractioneerde heparine) en dan met eenmaal daags 60 mg edoxaban of het vergelijkende geneesmiddel. In de groep met het vergelijkende geneesmiddel hebben proefpersonen de eerste behandeling met heparine gelijktijdig met warfarine ontvangen, getitreerd tot een beoogde INR van 2,0 tot 3,0, gevolgd door alleen warfarine. De duur van de behandeling was 3 tot maximaal 12 maanden, bepaald door de onderzoeker op basis van de klinische kenmerken van de patiënt.

De meerderheid van de met edoxaban behandelde patiënten was blank (69,6%) en Aziatisch (21,0%); 3,8% was zwart en 5,3% was gecategoriseerd als ander ras.

De duur van de behandeling was ten minste 3 maanden voor 3.718 (91,6%) proefpersonen op edoxaban *versus* 3.727 (91,4%) proefpersonen op warfarine; ten minste 6 maanden voor 3.495 (86,1%) proefpersonen op edoxaban *versus* 3.491 (85,6%) proefpersonen op warfarine; en

12 maanden voor 1.643 (40,5%) proefpersonen op edoxaban *versus* 1.659 (40,4%) proefpersonen op warfarine.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het recidief van symptomatische VTE, gedefinieerd als de samenstelling van herhaalde symptomatische DVT, niet-fatale symptomatische PE en fatale PE bij proefpersonen tijdens de onderzoeksperiode van 12 maanden. Secundaire werkzaamheidsresultaten omvatten het samengestelde klinische resultaat van recidiverende VTE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak.

Eenmaal daags 30 mg edoxaban werd gebruikt voor proefpersonen met een of meer van de volgende klinische factoren: matig-ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 30 - 50 ml/min), lichaamsgewicht \leq 60 kg; gelijktijdig gebruik van specifieke P-gp-remmers.

In het Hokusai-VTE onderzoek (Tabel 10) werd aangetoond dat edoxaban niet-inferieur was ten opzichte van warfarine voor het primaire werkzaamheidsresultaat, herhaalde VTE, wat zich voordeed bij 130 van 4.118 proefpersonen (3,2%) in de edoxabangroep *versus* 146 van 4.122 proefpersonen (3,5%) in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ voor niet-inferioriteit]. In de warfarinegroep was de mediane TTR (INR 2,0 tot 3,0) 65,6%. Voor proefpersonen die PE vertoonden (met of zonder DVT), hadden 47 (2,8%) proefpersonen op edoxaban en 65 (3,9%) proefpersonen op warfarine een herhaalde VTE [HR (95% BI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten uit het Hokusai-VTE onderzoek - mITT-populatie, totale onderzoeksperiode

Primair eindpunt ^a	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) (N = 4.118)	Warfarine (N = 4.122)	Edoxaban <i>versus</i> warfarine HR (95% BI) ^b p-waarde ^c
Alle proefpersonen met symptomatische herhaalde VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-waarde < 0,0001 (niet-inferioriteit)
PE met of zonder DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fatale PE of overlijden waar PE niet uitgesloten kan worden	24 (0,6)	24 (0,6)	
Niet-fatale PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Alleen DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; DVT = diepveneuze trombose; mITT = gemodificeerde *intent-to-treat*; HR = hazardratio *versus* warfarine; n = aantal proefpersonen met voorvallen; N = aantal proefpersonen in mITT-populatie; PE = pulmonaire embolie; VTE = voorvallen van veneuze trombo-embolie.

- ^a Het primaire werkzaamheidseindpunt is beoordeelde symptomatische herhaalde VTE (d.w.z. het samengestelde eindpunt van DVT, niet-fatale PE en fatale PE).
- ^b HR, tweezijdig BI zijn gebaseerd op het proportionele risico-regressiemodel van Cox, met inbegrip van behandeling en de volgende randomisatie-stratificatiefactoren als covariaten: diagnose gesteld (PE met of zonder DVT, alleen DVT), risicofactoren bij aanvang (tijdelijke factoren, alle overige) en de noodzaak van een dosis van 30 mg edoxaban/edoxabanplacebo bij de randomisatie (ja/nee).
- ^c De p-waarde is voor de vooraf gedefinieerde niet-inferioriteitsmarge van 1,5.

Voor de proefpersonen van wie de dosis werd verminderd tot 30 mg (voornamelijk laag lichaamsgewicht of nierfunctie) hadden 15 proefpersonen (2,1%) op edoxaban en 22 (3,1%) op warfarine een herhaalde VTE [HR (95% BI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Het secundaire samengestelde eindpunt van herhaalde VTE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak trad op bij 138 proefpersonen (3,4%) in de edoxabangroep en 158 proefpersonen (3,9%) in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,87 (0,70; 1,10)].

De resultaten voor mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) bij Hokusai-VTE waren 136 (3,3%) voor proefpersonen die 60 mg edoxaban namen (30 mg dosis verminderd) ten opzichte van 130 (3,2%) voor warfarine.

In een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van PE-proefpersonen werden 447 (30,6%) en 483 (32,2%) van respectievelijk met edoxaban en warfarine behandelde proefpersonen geïdentificeerd als PE en N-terminaal pro-B-type-natriuretisch peptide (NT-proBNP) \geq 500 pg/ml hebbend. Het primaire werkzaamheidsresultaat trad op bij 14 (3,1%) en 30 (6,2%) van proefpersonen op respectievelijk edoxaban en warfarine, [HR (95% BI): 0,50 (0,26; 0,94)].

De werkzaamheidsresultaten voor vooraf gespecificeerde grote subgroepen (met de benodigde dosisverlaging), waaronder leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en nierfunctiestatus, kwamen overeen met de primaire werkzaamheidsresultaten voor de totale tijdens de studie bestudeerde populatie.

Het primaire veiligheidseindpunt was klinisch relevante bloeding (ernstig of klinisch relevant niet-ernstig).

Tabel 11 geeft een overzicht van de beoordeelde gevallen van bloedingen voor de veiligheidsanalyse tijdens de periode van behandelen.

Er was een significante risicovermindering in de edoxabangroep in vergelijking met warfarine voor het primaire veiligheidseindpunt van klinisch relevante bloeding, een samenstelling van ernstige bloeding of klinisch relevante niet-ernstige (CRNM) bloeding, die zich bij 349 van 4.118 proefpersonen (8,5%) in de edoxabangroep en bij 423 van 4.122 proefpersonen (10,3%) in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,81 (0,71; 0,94); $p = 0,004$ voor superioriteit] voordeden.

Tabel 11: Bloedingen in Hokusai-VTE onderzoek - veiligheidsanalyse tijdens de behandelperiode^a

	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verminderd) (N = 4.118)	Warfarine (N = 4.122)
Klinisch relevante bloeding (ernstig en CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% BI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-waarde	0,004 (voor superioriteit)	
Ernstige bloeding n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% BI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH fataal	0	6 (0,1)
ICH niet-fataal	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM bloeding		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% BI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Alle bloeding		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
HR (95% BI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Afkortingen: ICH = intracraniale hemorragie, HR = hazardratio *versus* warfarine;

BI = betrouwbaarheidsinterval; N = aantal proefpersonen in veiligheidspopulatie; n = aantal voorvallen;

CRNM = clinically relevant non-major (klinisch relevant niet-ernstig)

^a Periode van behandelen: tijd vanaf eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot laatste dosis plus 3 dagen.

^b Primaire veiligheidseindpunten: klinisch relevante bloeding (samenstelling van ernstige en klinisch relevante niet-ernstige bloeding).

In subgroepanalyses, voor proefpersonen van wie de dosis werd verminderd tot 30 mg in het Hokusai-VTE onderzoek voor lichaamsgewicht ≤ 60 kg, matig-ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers, hadden 58 (7,9% per jaar) proefpersonen op een verminderde dosis van 30 mg edoxaban en 92 (12,8% per jaar) proefpersonen met warfarine een ernstig bloedingsvoorval of CRNM-voorval [HR (95% BI): 0,62 (0,44; 0,86)].

In het Hokusai-VTE onderzoek was het netto klinische resultaat (herhaalde VTE, ernstige bloeding of mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak; mITT-populatie, totale onderzoeksperiode) HR (95% BI) 1,00 (0,85; 1,18) wanneer edoxaban werd vergeleken met warfarine.

Preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met nvAF en een hoge CrCl (CrCl > 100 ml/min)

Er is een gericht, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (E314) uitgevoerd bij 607 patiënten met nvAF en een hoge CrCl (CrCl > 100 ml/min, gemeten met behulp van de Cockcroft-Gault-formule) met als hoofddoel het beoordelen van de farmacokinetiek/farmacodynamiek van een behandelingsschema met edoxaban 60 mg eenmaal daags ten opzichte van 75 mg eenmaal daags. Naast het primaire farmacokinetische/farmacodynamische eindpunt werden er in het onderzoek ook klinische eindpunten van beroerte en bloeding beoordeeld gedurende een behandelingsperiode van 12 maanden.

Een dosis edoxaban van 75 mg eenmaal daags in de subgroep met een hoge CrCl (> 100 ml/min) resulteerde in een stijging van de blootstelling met $\sim 25\%$ vergeleken met een dosis edoxaban van 60 mg eenmaal daags, zoals verwacht werd.

Het aantal proefpersonen dat een voorval van het voorgespecificeerde samengestelde werkzaamheidseindpunt beroerte/transiënte ischemische aanval (TIA)/systemisch embolisch voorval

(SEE) ervoer, was beperkt en deze voorvallen omvatten 2 beroertes in de groep van edoxaban 60 mg (0,7%; 95% BI: 0,1% tot 2,4%) en 3 beroertes in de groep van edoxaban 75 mg (1%; 95% BI: 0,2% tot 2,9%).

Er traden voorgespecificeerde ernstige bloedingsvoorvallen op bij 2 proefpersonen (0,7%; 95% BI: 0,1% tot 2,4%) in de groep van edoxaban 60 mg in vergelijking met 3 proefpersonen (1,0%; 95% BI: 0,2% tot 2,9%) in de groep van edoxaban 75 mg. Van de 2 ernstige bloedingen in de groep van edoxaban 60 mg vond er één plaats in een kritisch gebied/orgaan (intra-oculair) en de andere ernstige bloeding was een intramusculaire bloeding. Van de 3 ernstige bloedingen in de groep van edoxaban 75 mg vonden er 2 plaats in een kritisch gebied/orgaan (intracerebraal/1 fatale afloop) en vond er 1 bloeding in de bovenbuik plaats (levensbedreigend). Er traden ook 9 (3%) klinisch relevante niet-ernstige (CRNM) bloedingen op in de groep van edoxaban 60 mg en 7 (2,3%) CRNM bloedingen in de groep van edoxaban 75 mg.

Naast klinisch onderzoek E314 is er na verlening van de handelsvergunning een prospectief, multinational, multicentrisch, observationeel onderzoek (ETNA-AF) uitgevoerd in 10 Europese landen, waarin 13.980 proefpersonen werden opgenomen. In deze populatie hadden 1.826 proefpersonen een CrCl > 100 ml/min. Zij kregen edoxaban 60 mg in overeenstemming met de doseringscriteria die beschreven staan in de SPC. Het percentage op jaarbasis voor het samengestelde eindpunt van ischemische beroerte of systemische embolie bedroeg 0,39%/jr, en dat voor ernstige bloedingsvoorvallen bedroeg 0,73%/jr.

Gezien de volledigheid van de gegevens afkomstig van ENGAGE AF, E314 en ETNA-AF bedraagt het percentage op jaarbasis voor ischemische beroerte/systemische embolie naar verwachting $\leq 1\%$ bij patiënten met nvAF en een hoge CrCl die behandeld worden met edoxaban 60 mg. Verwacht wordt dat een verhoging van de dosis boven 60 mg bij patiënten met nvAF en een hoge CrCl (> 100 ml/min) niet meer bescherming tegen beroerte biedt en dit gepaard kan gaan met een verhoogde kans op bijwerkingen. Zodoende wordt een behandelingsschema van edoxaban 60 mg eenmaal daags aanbevolen voor deze patiënten na een zorgvuldige evaluatie van het individuele trombo-embolische en bloedingsrisico (zie rubriek 4.4.).

Patiënten die cardioversie ondergaan

Er is een multicentrisch, prospectief, gerandomiseerd, *open-label* onderzoek met geblindeerde eindpuntevaluatie (ENSURE-AF) uitgevoerd, waarbij 2.199 proefpersonen (niet eerder behandeld met orale anticoagulantia en ermee voorbehandeld) met nvAF voor wie cardioversie was gepland, werden gerandomiseerd. Edoxaban 60 mg eenmaal daags werd vergeleken met enoxaparine/warfarine ter handhaving van een therapeutische INR van 2,0 - 3,0 (randomisatie 1:1); gemiddelde TTR op warfarine was 70,8%. In totaal werden 2.149 proefpersonen behandeld met ofwel edoxaban (N = 1.067) ofwel enoxaparine/warfarine (N = 1.082). Proefpersonen in de behandelingsgroep van edoxaban kregen 30 mg eenmaal daags als een of meer van de volgende klinische factoren aanwezig waren: matig-ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 30 – 50 ml/min), laag lichaamsgewicht (≤ 60 kg) of gelijktijdig gebruik van specifieke P-gp-remmers. De meerderheid van de proefpersonen in de groepen met edoxaban en warfarine onderging cardioversie (respectievelijk 83,7% en 78,9%) of onderging autoconversie (respectievelijk 6,6% en 8,6%). TEE-geleide (binnen de 3 dagen na het instellen) of conventionele cardioversie (ten minste 21 dagen met voorafgaande behandeling) werd toegepast. Proefpersonen werden verder behandeld gedurende 28 dagen na cardioversie.

Het primaire werkzaamheidsresultaat bestond uit een samenstelling van alle gevallen van beroerte, SEE, MI en CV-mortaliteit. In totaal deden zich 5 (0,5%; 95% BI 0,15% - 1,06%) voorvallen voor bij proefpersonen in de groep met edoxaban (N = 1.095) en 11 (1,0%; 95% BI 0,50% - 1,78%) voorvallen in de groep met warfarine (N = 1.104); *oddsratio* (OR) 0,46 (95% BI 0,12 - 1,43); ITT-analyse ingestelde totale onderzoeksperiode met een gemiddelde duur van 66 dagen.

Het primaire veiligheidsresultaat was een samenstelling van ernstige bloeding en CRNM bloeding. In totaal deden zich 16 (1,5%; 95% BI 0,86% - 2,42%) voorvallen voor bij proefpersonen in de groep met edoxaban (N = 1.067) en 11 (1,0%; 95% BI 0,51 - 1,81%) voorvallen in de groep met warfarine (N = 1.082); *oddsratio* 1,48 (95% BI 0,64 - 3,55); veiligheidsanalyse ingesteld tijdens de behandelingsperiode.

Dit oriënterende onderzoek duidde op lage percentages van ernstige bloeding en CRNM bloeding en trombo-embolie in de twee behandelingsgroepen op het terrein van cardioversie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met edoxaban in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten ter preventie van arteriële trombose, behandeling van trombo-embolie en preventie van trombo-embolie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Edoxaban wordt geabsorbeerd met piekplasmaconcentraties binnen 1 - 2 uur. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 62%. Voedsel verhoogt piekblootstelling in verschillende mate, maar heeft een minimaal effect op totale blootstelling. Edoxaban werd met of zonder voedsel toegediend in de ENGAGE AF-TIMI 48 en Hokusai-VTE onderzoeken. Edoxaban is slecht oplosbaar bij een pH van 6,0 of hoger. Gelijktijdige toediening van protonpompremmers had geen relevante invloed op blootstelling van edoxaban.

In een onderzoek met 30 gezonde proefpersonen waren de gemiddelde AUC- en C_{max} -waarden voor 60 mg edoxaban, oraal toegediend als een fijngemaakte tablet gemengd met appelmoes of gesuspenseerd in water toegediend via een neussonde, bio-equivalent aan de intacte tablet. Gezien het voorspelbare, dosisproportionele farmacokinetische profiel van edoxaban zijn de resultaten van dit onderzoek wat betreft de biologische beschikbaarheid waarschijnlijk toepasbaar op lagere doses edoxaban.

Distributie

De dispositie is bifasisch. Het distributievolume is 107 (19,9) l gemiddeld (SD). De in-vitrobinding aan plasma-eiwit is ongeveer 55%. Er is geen klinisch relevante accumulatie van edoxaban (accumulatieverhouding 1,14) met eenmaal daagse dosering. *Steady state* concentraties worden binnen 3 dagen bereikt.

Biotransformatie

Onveranderd edoxaban is de belangrijkste vorm in plasma. Edoxaban wordt gemetaboliseerd via hydrolyse (gemedieerd door carboxylesterase 1), conjugatie of oxidatie door CYP3A4/5 (< 10%). Edoxaban heeft drie actieve metabolieten; de voornaamste metaboliet (M-4), gevormd door hydrolyse, is actief en bereikt minder dan 10% van de blootstelling van de moedermolecule bij gezonde proefpersonen. Blootstelling aan de andere metabolieten is minder dan 5%. Edoxaban is een substraat voor de effluxtransporter P-gp, maar geen substraat voor opnametransporters, zoals organische aniontransporter polypeptide OATP1B1, organische aniontransporters OAT1 of OAT3, of organische kationtransporter OCT2. De actieve metaboliet ervan is een substraat voor OATP1B1.

Eliminatie

Bij gezonde proefpersonen wordt de totale klaring geraamd op 22 (\pm 3) l/uur; 50% wordt renaal geklaard (11 l/uur). Renale klaring neemt ongeveer 35% van de toegediende dosis voor zijn rekening. Metabolisme en gal-/intestinale uitscheiding nemen de resterende klaring voor hun rekening. De $t_{1/2}$ voor orale toediening is 10 - 14 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Edoxaban vertoont ongeveer dosis-proportionele farmacokinetiek voor doses van 15 mg tot 60 mg bij gezonde proefpersonen.

Speciale populaties

Ouderen

Na rekening te hebben gehouden met de nierfunctie en het lichaamsgewicht, had de leeftijd geen extra klinisch significant effect op de farmacokinetiek van edoxaban in een farmacokinetische analyse van de populatie van het centrale fase 3-onderzoek bij nvAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Nierfunctiestoornis

De AUC's van plasma voor proefpersonen met lichte ($\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/min}$), matig-ernstige ($\text{CrCl} 30 - 50 \text{ ml/min}$) en ernstige ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ maar geen dialyse ondergaand) nierfunctiestoornis waren met respectievelijk 32%, 74% en 72% verhoogd in relatie tot proefpersonen met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis wijzigt het metabolietenprofiel en wordt een grotere kwantiteit van actieve metabolieten gevormd.

Er is een lineair verband tussen plasmaconcentratie van edoxaban en anti-FXa-activiteit, ongeacht de nierfunctie.

Proefpersonen met ESRD die peritoneale dialyse ondergingen, hadden 93% hogere totale blootstelling in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Populatie PK-modellering geeft aan dat blootstelling ongeveer verdubbelt bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis ($\text{CrCl} 15 - 29 \text{ ml/min}$) in relatie tot patiënten met een normale nierfunctie.

Tabel 12 hieronder geeft voor elke indicatie de anti-FXa-activiteit van edoxaban volgens categorie van CrCl .

Tabel 12: Anti-FXa-activiteit van edoxaban volgens CrCl

Dosis edoxaban	CrCl (ml/min)	Anti-FXa-activiteit van edoxaban na de dosis (IE/ml) ¹	Anti-FXa-activiteit van edoxaban vóór de dosis (IE/ml) ²
Mediaan [2,5 - 97,5% bereik]			
Preventie van beroerte en systemische embolie: nvAF			
30 mg eenmaal daags	≥ 30 tot ≤ 50	2,92 [0,33 - 5,88]	0,53 [0,11 - 2,06]
60 mg eenmaal daags*	> 50 tot ≤ 70	4,52 [0,38 - 7,64]	0,83 [0,16 - 2,61]
	> 70 tot ≤ 90	4,12 [0,19 - 7,55]	0,68 [0,05 - 2,33]
	> 90 tot ≤ 110	3,82 [0,36 - 7,39]	0,60 [0,14 - 3,57]
	> 110 tot ≤ 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]
Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTE)			
30 mg eenmaal daags	≥ 30 tot ≤ 50	2,21 [0,14 - 4,47]	0,22 [0,00 - 1,09]
60 mg eenmaal daags*	> 50 tot ≤ 70	3,42 [0,19 - 6,13]	0,34 [0,00 - 3,10]
	> 70 tot ≤ 90	2,97 [0,24 - 5,82]	0,24 [0,00 - 1,77]
	> 90 tot ≤ 110	2,82 [0,14 - 5,31]	0,20 [0,00 - 2,52]
	> 110 tot ≤ 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]

*Dosisverlaging tot 30 mg voor laag lichaamsgewicht ≤ 60 kg of specifieke gelijktijdige P-gp-remmers

¹ Na de dosis komt overeen met C_{max} (na de dosis werden monsters 1 - 3 uur na toediening van edoxaban afgenomen)

² Vóór de dosis komt overeen met C_{min}

Hoewel voor de behandeling met edoxaban geen routinematige controle nodig is, kan het effect op anticoagulatie worden geschat door een gekalibreerde kwantitatieve anti-FXa-bepaling. Deze evaluatie kan zinvol zijn in uitzonderlijke situaties, waarbij kennis van blootstelling aan edoxaban kan bijdragen aan het nemen van klinische beslissingen, zoals bijv. bij overdosering en spoedoperatie (zie ook rubriek 4.4).

Een 4 uur durende hemodialysesessie verminderde de totale blootstellingen aan edoxaban met minder dan 9%.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis vertoonden vergelijkbare farmacokinetiek en farmacodynamica ten opzichte van hun overeenkomende gezonde controlegroep. Edoxaban is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Geslacht

Na rekening te hebben gehouden met het lichaamsgewicht, had het geslacht geen extra klinisch significant effect op de farmacokinetiek van edoxaban in een farmacokinetische analyse van de populatie van het centrale fase 3-onderzoek bij nvAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnische origine

In een farmacokinetische analyse van de populatie van het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek, waren piek- en totale blootstelling bij Aziatische patiënten en niet-Aziatische patiënten vergelijkbaar.

Lichaamsgewicht

Bij een farmacokinetische analyse van de populatie van het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek bij nvAF waren C_{max} en AUC bij patiënten met een mediaan laag lichaamsgewicht (55 kg) respectievelijk verhoogd met 40% en 13% in vergelijking met patiënten met een mediaan hoog lichaamsgewicht (84 kg). In fase 3 klinische onderzoeken (zowel nvAF- als VTE-indicaties) hadden patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 60 kg een 50% edoxabandosisminderings, en hadden een soortgelijke werkzaamheid en minder bloeding in vergelijking met warfarine.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

PT, INR, aPTT en anti-FXa correleren lineair met edoxabanconcentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en fototoxiciteit.

Reproductietoxicologie

Edoxaban vertoonde vaginale bloeding bij hogere doses bij ratten en konijnen maar had geen invloed op de reproductieve prestatie van moeder-/vaderratten.

Bij ratten werden geen effecten op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

Bij reproductieonderzoeken bij dieren, vertoonden konijnen verhoogde incidentie van galblaasverschillen bij een dosering van 200 mg/kg die ongeveer 65 keer de maximaal aanbevolen humane dosis (MRHD) van 60 mg/dag op basis van totaal lichaamsoppervlakte in mg/m^2 is. Verhoogde postimplantatiezwangerschapsverliezen deden zich voor bij ratten bij respectievelijk 300 mg/kg/dag (ongeveer 49 keer de MRHD) en bij konijnen bij 200 mg/kg/dag (ongeveer 65 keer de MRHD).

Edoxaban werd in de moedermelk van lacterende ratten uitgescheiden.

Environmental Risk Assessment (ERA)

De werkzame stof edoxabantosilaat is persistent in het milieu (voor instructies met betrekking tot het verwijderen zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol (E421)
Voorgegelatiniseerd zetmeel
Crospovidon (E1202)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Macrogol (8000)
Titaandioxide (E171)
Talk (E553b)
Carnaubawas

Roteas 15 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)

Roteas 30 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide rood (E172)

Roteas 60 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Roteas 15 mg filmomhulde tabletten

PVC/aluminium blisterverpakkingen in dozen van 10 filmomhulde tabletten.
PVC/aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen in dozen van 10 x 1 filmomhulde tabletten.

Roteas 30 mg filmomhulde tabletten

PVC/aluminium blisterverpakkingen in dozen van 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.
PVC/aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen in dozen van 10 x 1, 50 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten.
HDPE flessen met een schroefdop van PP met 90 filmomhulde tabletten.

Roteas 60 mg filmomhulde tabletten

PVC/aluminium blisterverpakkingen in dozen van 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.

PVC/aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen in dozen van 10 x 1, 50 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten.

HDPE flessen met een schroefdop van PP met 90 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roteas 15 mg filmomhulde tabletten

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg filmomhulde tabletten

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

Roteas 60 mg filmomhulde tabletten

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 2017

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het in de handel brengen van Roteas in elke lidstaat dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (vergunninghouder) de inhoud en lay-out van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma, overeen te komen met de nationale bevoegde instantie (*national competent authority*, NCA).

Het voorlichtingsprogramma is bedoeld om het risico van ernstige bloedingen of hemorragieën te beperken bij patiënten die worden behandeld met Roteas, door ervoor te zorgen dat de voorschrijver op de hoogte is en door richtlijnen te geven over de juiste selectie van patiënten, correcte dosering alsook het onder controle houden van het risico.

Het programma is ook bedoeld om ervoor te zorgen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, die Roteas willen voorschrijven, op de hoogte zijn van de patiëntenwaarschuwingskaart, en dat de kaart wordt gegeven aan en doorgenomen met alle patiënten die met Roteas worden behandeld.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar Roteas in de handel wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie wordt verwacht dat ze Roteas gebruiken het volgende voorlichtingsmateriaal krijgen:

- De Samenvatting van de productkenmerken (SmPC)
- Gids met betrekking tot het voorschrijven voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Patiëntenwaarschuwingskaart

De gids met betrekking tot het voorschrijven voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient de volgende essentiële elementen te bevatten:

- Relevante informatie over het risico van bloedingen
- Gedetailleerde informatie van de populatie die mogelijk een groter risico op bloedingen loopt
- Contra-indicaties
- Aanbevelingen voor dosisaanpassing bij risicopopulaties, waaronder patiënten met nier- of leverfunctiestoornis, laag lichaamsgewicht en gelijktijdig gebruik van sommige P-gp-remmers
- Richtlijnen voor het overschakelen van of naar behandeling met Roteas
- Richtlijnen over chirurgische of invasieve procedures, en het tijdelijk stopzetten van een behandeling
- Behandeling van gevallen van overdosering en hemorragie
- Gebruik van coagulatie-tests en de interpretatie ervan
- Dat alle patiënten een patiëntenwaarschuwingskaart moeten ontvangen en advies moeten krijgen over:
 - De tekenen of symptomen van bloedingen en wanneer advies moet worden ingewonnen van een gezondheidszorgverlener
 - Belang van therapietrouw
 - Noodzaak om de patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij zich te hebben
 - De noodzaak om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te informeren dat men Roteas inneemt als men een chirurgische of invasieve procedure moet ondergaan

De patiëntenwaarschuwingskaart dient de volgende belangrijke veiligheidsmededelingen te bevatten:

- De tekenen of symptomen van bloedingen en wanneer medisch advies moet worden ingewonnen
- Belang van therapietrouw
- Noodzaak om de patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij zich te hebben
- De noodzaak om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te informeren dat men Roteas inneemt als men een chirurgische of invasieve procedure moet ondergaan

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR 15 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roteas 15 mg filmomhulde tabletten
edoxaban

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere filmomhulde tablet bevat 15 mg edoxaban (als tosilaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
10 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1152/001 10 filmomhulde tabletten
EU/1/16/1152/002 10 x 1 filmomhulde tablet

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Roteas 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VAN 10 FILMOMHULDE TABLETTEN VOOR 15 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roteas 15 mg filmomhulde tabletten
edoxaban

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING MET 10 x 1 FILMOMHULDE TABLETTEN VOOR 15 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roteas 15 mg filmomhulde tabletten
edoxaban

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR 30 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roteas 30 mg filmomhulde tabletten
edoxaban

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere filmomhulde tablet bevat 30 mg edoxaban (als toсилаат).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
10 x 1 filmomhulde tablet
50 x 1 filmomhulde tablet
100 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Roteas 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VAN 10 FILMOMHULDE TABLETTEN VOOR 30 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roteas 30 mg filmomhulde tabletten
edoxaban

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VAN 14 FILMOMHULDE TABLETTEN VOOR 30 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roteas 30 mg filmomhulde tabletten
edoxaban

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

MA, DI, WOE, DON, VRIJ, ZAT, ZON

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING MET 10 x 1 FILMOMHULDE TABLETTEN VOOR 30 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roteas 30 mg filmomhulde tabletten
edoxaban

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

OMDOOS EN ETIKET VOOR HDPE FLES VOOR 30 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roteas 30 mg filmomhulde tabletten
edoxaban

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere filmomhulde tablet bevat 30 mg edoxaban (als toсилаат).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1152/029 90 filmomhulde tabletten (HDPE fles)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift. (alleen van toepassing op etiket voor fles)

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Roteas 30 mg (alleen van toepassing op omdoos, niet van toepassing op etiket voor fles)

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. (alleen van toepassing op omdoos, niet van toepassing op etiket voor fles)

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC (alleen van toepassing op omdoos, niet van toepassing op etiket voor fles)
SN (alleen van toepassing op omdoos, niet van toepassing op etiket voor fles)
NN (alleen van toepassing op omdoos, niet van toepassing op etiket voor fles)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR 60 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roteas 60 mg filmomhulde tabletten
edoxaban

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere filmomhulde tablet bevat 60 mg edoxaban (als toсилаат).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
10 x 1 filmomhulde tablet
50 x 1 filmomhulde tablet
100 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Roteas 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VAN 10 FILMOMHULDE TABLETTEN VOOR 60 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roteas 60 mg filmomhulde tabletten
edoxaban

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VAN 14 FILMOMHULDE TABLETTEN VOOR 60 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roteas 60 mg filmomhulde tabletten
edoxaban

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

MA, DI, WOE, DON, VRIJ, ZAT, ZON

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING MET 10 x 1 FILMOMHULDE TABLETTEN VOOR 60 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roteas 60 mg filmomhulde tabletten
edoxaban

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

OMDOOS EN ETIKET VOOR HDPE FLES VOOR 60 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roteas 60 mg filmomhulde tabletten
edoxaban

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere filmomhulde tablet bevat 60 mg edoxaban (als toсилаат).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1152/029 90 filmomhulde tabletten (HDPE fles)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift. (alleen van toepassing op etiket voor fles)

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Roteas 60 mg (alleen van toepassing op omdoos, niet van toepassing op etiket voor fles)

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. (alleen van toepassing op omdoos, niet van toepassing op etiket voor fles)

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC (alleen van toepassing op omdoos, niet van toepassing op etiket voor fles)
SN (alleen van toepassing op omdoos, niet van toepassing op etiket voor fles)
NN (alleen van toepassing op omdoos, niet van toepassing op etiket voor fles)

- Coagulatie tests zoals *international normalised ratio* (INR), protrombinetijd (PT) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) zijn geen nuttige meting van het effect van Roteas. Een gekalibreerde anti-factor-Xa-assay kan echter bijdragen tot meer geïnformeerde klinische beslissingen.

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) voor meer informatie.

Berlin-Chemie [LOGO]

OVER UW BEHANDELING

Men heeft u Roteas voorgeschreven, een antistollingsmiddel dat uw bloed verdunt en helpt voorkomen dat u bloedstolsels krijgt. Het is belangrijk dat u uw geneesmiddel precies volgens de instructies van uw arts inneemt.

- Als u een dosis bent vergeten, neem hem dan onmiddellijk in en ga dan de volgende dag normaal door – neem niet het dubbele van de voorgeschreven dosis op een enkele dag in.
- Start niet met andere geneesmiddelen (inclusief zonder voorschrift verkrijgbare) zonder uw arts te raadplegen.
- Stop niet met het innemen van Roteas zonder uw arts te raadplegen daar dit uw risico op het ontwikkelen van een bloedstolsel kan verhogen.
- Lees de Patiëntenbijsluiter die u in elke verpakking van Roteas vindt.

WANNEER MOET U MEDISCH ADVIES VRAGEN?

RISICO OP BLOEDING

De inname van een antistollingsmiddel zoals Roteas kan uw risico op bloedingen verhogen. Het is daarom belangrijk zich bewust te zijn van de mogelijke verschijnselen en symptomen van bloedingen en **onmiddellijk** met uw arts te praten als u een van de volgende zaken ondervindt:

- Bloeduitstorting of bloeding onder de huid
- Bloed in de urine
- Ophoesten van bloed
- Braken van bloed of substantie die lijkt op gemalen koffie
- Neusbloedingen of snijwonden die lang blijven bloeden
- Teerleurige ontlasting
- Duizeligheid of plotselinge hoofdpijn
- Onverklaarde vermoeidheid
- Abnormale vaginale bloeding, waaronder zwaardere of langdurige menstruatie

Praat met uw arts als u ongewone symptomen ondervindt.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Roteas 15 mg filmomhulde tabletten

Roteas 30 mg filmomhulde tabletten

Roteas 60 mg filmomhulde tabletten

edoxaban

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Roteas en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Roteas en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Roteas bevat de werkzame stof edoxaban en behoort tot een groep geneesmiddelen die antistollingsmiddelen (anticoagulantia) worden genoemd. Dit geneesmiddel helpt om de vorming van bloedstolsels te voorkomen. Het werkt door de activiteit van factor Xa te blokkeren, dat een belangrijk onderdeel is van de bloedstolling.

Roteas wordt bij volwassenen gebruikt om:

- **bloedstolsels in de hersenen (beroerte) en andere bloedvaten in het lichaam te voorkomen** als ze een vorm van onregelmatig hartritme hebben die niet-valvulair atriumfibrilleren wordt genoemd en minstens één bijkomende risicofactor, zoals hartfalen, eerdere beroerte of hoge bloeddruk;
- **bloedstolsels in de aderen van de benen (diepveneuze trombose) en in de bloedvaten in de longen (longembolie) te behandelen** en om **het opnieuw optreden van bloedstolsels** in de bloedvaten in de benen en/of longen **te voorkomen**.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- U heeft een actieve bloeding;
- U heeft een ziekte of aandoening waardoor het risico op ernstige bloeding verhoogd is (bijv. maagzweer, hersenletsel of hersenbloeding, of een recente hersen- of oogoperatie);
- U gebruikt andere geneesmiddelen om bloedstolsels te voorkomen (bijv. warfarine, dabigatran, rivaroxaban, apixaban of heparine), behalve wanneer uw antistollingsbehandeling verandert of wanneer u heparine krijgt via een infuus in een ader of slagader om deze open te houden;
- U heeft een leverziekte en daardoor een verhoogde kans op bloedingen;
- U heeft hoge bloeddruk die niet onder controle is;
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt,

- als u een verhoogd risico op bloeding heeft, wat het geval kan zijn als u een van de volgende aandoeningen heeft:
 - terminale nierziekte of bij nierdialyse;
 - ernstige leverziekte;
 - bloedingsstoornissen;
 - een probleem met de bloedvaten achterin uw ogen (retinopathie);
 - recente bloeding in uw hersenen (intracraniale of intracerebrale bloeding);
 - problemen met de bloedvaten in uw hersenen of wervelkolom;
- als u een mechanische hartklep heeft.

Roteas 15 mg mag alleen worden gebruikt wanneer wordt overgeschakeld van Roteas 30 mg naar een vitamine K-antagonist (bijv. warfarine) (zie rubriek 3. Hoe neemt u dit middel in?).

Wees bijzonder voorzichtig met het gebruik van dit middel,

- als u weet dat u lijdt aan antifosfolipidesyndroom (een aandoening van het immuunsysteem dat een verhoogd risico van bloedstolsels veroorzaakt), vertel dit dan aan uw behandelend arts. Hij of zij zal besluiten of de behandeling wellicht moet worden aangepast.

Als u een operatie moet ondergaan,

- het is heel belangrijk dat u vóór en na de operatie Roteas precies op de tijdstippen inneemt die uw arts u heeft verteld. Indien mogelijk dient ten minste 24 uur vóór een operatie te worden gestopt met Roteas. Uw arts zal bepalen wanneer u weer kunt beginnen met Roteas. In noodgevallen zal uw arts helpen bepalen welke maatregelen u moet nemen in verband met Roteas.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Roteas wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Er is geen informatie over het gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Roteas nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u een van de volgende gebruikt:

- bepaalde geneesmiddelen tegen schimmelinfecties (bijv. ketoconazol);
- geneesmiddelen voor het behandelen van een abnormale hartslag (bijv. dronedarone, kinidine, verapamil);
- andere geneesmiddelen voor het verminderen van bloedstolling (bijv. heparine, clopidogrel of vitamine K-antagonisten, zoals warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon of dabigatran, rivaroxaban, apixaban);
- antibiotica (bijv. erytromycine);
- geneesmiddelen voor het voorkomen van orgaanafstoting na transplantatie (bijv. ciclosporine);
- ontstekingsremmers en pijnstillers (bijv. naproxen of acetylsalicylzuur);
- middelen tegen depressie, die selectieve serotonineheropnameremmers of serotonine-noradrenalineheropnameremmers worden genoemd.

Als een van de bovenstaande op u van toepassing is, vertel het dan uw arts voordat u Roteas inneemt, daar deze geneesmiddelen de effecten van Roteas en de kans op een ongewenste bloeding kunnen verhogen. Uw arts zal beoordelen of u een behandeling met Roteas moet krijgen en of u van nabij gevolgd moet worden.

Als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital);
- sint-janskruid, een kruidenmiddel dat gebruikt wordt voor angst en een lichte vorm van depressie;
- rifampicine, een antibioticum.

Als een van de bovenstaande op u van toepassing is, vertel het dan uw arts voordat u Roteas gebruikt, omdat het effect van Roteas verminderd kan worden. Uw arts zal beslissen of u behandeld dient te worden met Roteas en of u van nabij gevolgd moet worden.

Zwangerschap en borstvoeding

Als u zwanger bent of borstvoeding geeft, mag u Roteas niet innemen. Wanneer er een kans bestaat dat u zwanger zou kunnen raken, dient u een betrouwbaar anticonceptiemiddel te gebruiken terwijl u Roteas inneemt. Informeer onmiddellijk uw arts als u zwanger raakt terwijl u Roteas inneemt. De arts zal beslissen hoe u behandeld moet worden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Roteas heeft geen of een verwaarloosbare invloed op uw rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel innemen?

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één tablet van **60 mg**.

- **Als u een gestoorde nierfunctie heeft**, kan de dosis door uw arts worden verlaagd tot eenmaal daags één tablet van **30 mg**;
- **als uw lichaamsgewicht 60 kg of lager is**, is de aanbevolen dosering eenmaal daags één tablet van **30 mg**;
- **als uw arts u een geneesmiddel heeft voorgeschreven uit de groep van geneesmiddelen die P-gp-remmers worden genoemd**: ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol, is de aanbevolen dosering eenmaal daags één tablet van **30 mg**.

Hoe wordt de tablet ingenomen?

Slik de tablet door, bij voorkeur met water.

Roteas kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Als u moeite heeft om de tablet in zijn geheel door te slikken, bespreek dan met uw arts hoe u Roteas op een andere manier kunt innemen. De tablet kan onmiddellijk vóór inname worden fijngemaakt en met water of appelmoes worden gemengd. Indien nodig, kan uw arts u de fijngemaakte Roteas tablet ook via een maagsonde toedienen.

Uw arts kan uw behandeling met antistollingsmiddelen als volgt veranderen:

Overstappen van vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine) op Roteas

Stop met het nemen van de vitamine K-antagonist (bijv. warfarine). Uw arts zal bloedmetingen moeten doen en zal u vertellen wanneer u moet beginnen met het innemen van Roteas.

Overstappen van niet-VKA orale antistollingsmiddelen (dabigatran, rivaroxaban of apixaban) op Roteas

Stop met het nemen van de vorige geneesmiddelen (bijv. dabigatran, rivaroxaban of apixaban) en begin met Roteas op het tijdstip van de volgende geplande inname.

Overstappen van parenterale antistollingsmiddelen (bijv. heparine) op Roteas

Stop met het nemen van het antistollingsmiddel (bijv. heparine) en begin met Roteas op het tijdstip van de volgende geplande dosis antistollingsmiddel.

Overstappen van Roteas op vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine)

Als u op dit moment 60 mg Roteas neemt:

Zal uw arts u vertellen uw dosis Roteas te verlagen tot eenmaal daags een tablet van 30 mg en hem samen met een vitamine K-antagonist te nemen (bijv. warfarine). Uw arts zal uw bloed laten onderzoeken en zal u vertellen wanneer u moet stoppen met het innemen van Roteas.

Als u op dit moment 30 mg (verminderde dosis) Roteas neemt:

Zal uw arts u vertellen uw dosis Roteas te verlagen tot eenmaal daags een tablet van 15 mg en hem samen met een vitamine K-antagonist te nemen (bijv. warfarine). Uw arts zal uw bloed laten onderzoeken en zal u vertellen wanneer u moet stoppen met het innemen van Roteas.

Overstappen van Roteas op niet-VKA orale antistollingsmiddelen (dabigatran, rivaroxaban of apixaban)

Stop met het innemen van Roteas en start met het niet-VKA antistollingsmiddel (bijv. dabigatran, rivaroxaban of apixaban) op het tijdstip van de volgende geplande dosis Roteas.

Overstappen van Roteas op parenterale antistollingsmiddelen (bijv. heparine)

Stop met het innemen van Roteas en start met het parenterale antistollingsmiddel (bijv. heparine) op het tijdstip van de volgende geplande dosis Roteas.

Patiënten die cardioversie ondergaan:

Als uw afwijkende hartslag moet worden hersteld tot een normale hartslag met een procedure die cardioversie wordt genoemd, neem dan Roteas in op de tijdstippen die uw arts u meedeelt om bloedstolsels in de hersenen en andere bloedvaten in uw lichaam te voorkomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Informeer onmiddellijk uw arts als u te veel Roteas-tabletten heeft ingenomen.

Als u meer Roteas inneemt dan is aanbevolen, kunt u een verhoogd risico op bloeding hebben.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

U dient de tablet onmiddellijk in te nemen en vervolgens de volgende dag zoals gebruikelijk door te gaan met de eenmaal daagse tablet. Neem geen dubbele dosis op dezelfde dag om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit middel zonder eerst met uw arts te praten, omdat Roteas ernstige aandoeningen behandelt en voorkomt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoals andere soortgelijke geneesmiddelen (geneesmiddelen voor het verminderen van bloedstolling), kan Roteas bloeding veroorzaken, die mogelijk levensbedreigend kan zijn. In sommige gevallen is de bloeding mogelijk niet merkbaar.

Als u een bloeding ondervindt die niet vanzelf stopt of als u tekenen van excessieve bloeding (uitzonderlijke zwakte, vermoeidheid, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarbare zwelling) ondervindt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

Uw arts kan besluiten om u van nabij te volgen of om uw geneesmiddel te veranderen.

Totale lijst van mogelijke bijwerkingen:

Vaak (kan bij maximaal 1 op de 10 personen optreden):

- buikpijn;
- abnormale leverbloedtestwaarden;
- bloeding uit de huid of onder de huid;
- anemie (laag aantal rode bloedcellen);
- neusbloeding;
- vaginale bloeding;
- huiduitslag;
- bloeding in de darmen;
- bloeding in de mond en/of de keel;
- bloed in uw urine;
- bloeding na letsel (punctie);
- maagbloeding;
- duizeligheid;
- misselijk zijn;
- hoofdpijn;
- jeuk.

Soms (kan bij maximaal 1 op de 100 personen optreden):

- bloeding in de ogen;
- bloeding uit een chirurgische wond na een operatie;
- bloed in speeksel bij het hoesten;
- bloeding in de hersenen;
- andere types bloeding;
- verlaagd aantal bloedplaatjes in uw bloed (dit kan invloed hebben op de stolling);
- allergische reactie;
- netelroos.

Zelden (kan bij maximaal 1 op de 1.000 personen optreden):

- bloeding in de spieren;
- bloeding in gewrichten;
- bloeding in de buik;
- bloeding in het hart;
- bloeding in de schedel;
- bloeding na een chirurgische procedure;
- allergische shock;
- zwelling van een deel van het lichaam als gevolg van een allergische reactie.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kan bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationaal meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op elke blisterverpakking of fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is edoxaban (als toсилаат).

Roteas 15 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 15 mg edoxaban (als toсилаат).

Roteas 30 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 30 mg edoxaban (als toсилаат).

Roteas 60 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 60 mg edoxaban (als toсилаат).

- De andere stoffen in dit middel zijn:

Roteas 15 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern: mannitol (E421), voorgegelatiniseerd zetmeel, crospovidon (E1202), hydroxypropylcellulose (E463), magnesiumstearaat (E470b).

Filmomhulling: hypromellose (E464), macrogol (8000), titaandioxide (E171), talk (E553b), carnaubawas, ijzeroxidierood (E172), ijzeroxidegeel (E172).

Roteas 30 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern: mannitol (E421), voorgegelatiniseerd zetmeel, crospovidon (E1202), hydroxypropylcellulose (E463), magnesiumstearaat (E470b).

Filmomhulling: hypromellose (E464), macrogol (8000), titaandioxide (E171), talk (E553b), carnaubawas, ijzeroxidierood (E172).

Roteas 60 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern: mannitol (E421), voorgegelatiniseerd zetmeel, crospovidon (E1202), hydroxypropylcellulose (E463), magnesiumstearaat (E470b).

Filmomhulling: hypromellose (E464), macrogol (8000), titaandioxide (E171), talk (E553b), carnaubawas, ijzeroxidegeel (E172).

Hoe ziet Roteas eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Roteas 15 mg filmomhulde tabletten zijn oranje, rond van vorm (6,7 mm diameter) en ingedrukt met "DSC L15" aan één kant.

Zij worden geleverd in blisterverpakkingen in dozen van 10 filmomhulde tabletten of eenheidsdosisblisterverpakkingen in dozen van 10 x 1 filmomhulde tabletten.

Roteas 30 mg filmomhulde tabletten zijn roze, rond van vorm (8,5 mm diameter) en ingedrukt met "DSC L30" aan één kant.

Zij worden geleverd in blisterverpakkingen in dozen van 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 of 100 filmomhulde tabletten of eenheidsdosisblisterverpakkingen in dozen van 10 x 1, 50 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten of in flessen van 90 filmomhulde tabletten.

Roteas 60 mg filmomhulde tabletten zijn geel, rond van vorm (10,5 mm diameter) en ingedrukt met “DSC L60” aan één kant.

Zij worden geleverd in blisterverpakkingen in dozen van 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 of 100 filmomhulde tabletten of eenheidsdosisblisterverpakkingen in dozen van 10 x 1, 50 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten of in flessen van 90 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Duitsland

Fabrikant

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.