

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Roteas 15 mg tabletter, filmdrasjerte
Roteas 30 mg tabletter, filmdrasjerte
Roteas 60 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Roteas 15 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver 15 mg filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg edoksaban (som tosilat).

Roteas 30 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver 30 mg filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg edoksaban (som tosilat).

Roteas 60 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver 60 mg filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg edoksaban (som tosilat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Roteas 15 mg filmdrasjerte tabletter

Oransje, runde, filmdrasjerte tabletter (6,7 mm diameter), preget med "DSC L15".

Roteas 30 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, runde filmdrasjerte tabletter (8,5 mm diameter), preget med "DSC L30".

Roteas 60 mg filmdrasjerte tabletter

Gule, runde, filmdrasjerte tabletter (10,5 mm diameter), preget med "DSC L60".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Roteas er indisert til forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA).

Roteas er indisert til behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og til forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne (se pkt. 4.4 for hemodynamisk ustabile LE-pasienter).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging av slag og systemisk embolisme

Anbefalt dose er 60 mg edoksaban én gang daglig.

Behandling med edoksaban hos NVAF-pasienter bør fortsettes over en lang periode.

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTE)

Anbefalt dose er 60 mg edoksaban én gang daglig etter innledende bruk av parenteral antikoagulant i minst 5 dager (se pkt. 5.1). Edoksaban og innledende parenteral antikoagulant skal ikke gis samtidig. Varigheten av behandlingen ved DVT og LE (venøs tromboemboli (VTE)), og forebygging av tilbakevendende VTE bør tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordelene med behandlingen mot risikoen for blødning (se pkt. 4.4). Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig kirurgi, traume, immobilisering), og lengre varighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Ved NVAF og VTE er anbefalt dose 30 mg edoksaban én gang daglig hos pasienter med én eller flere av følgende kliniske faktorer:

- Moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCl) 15–50 ml/minutt)
- Lav kroppsvekt ≤ 60 kg
- Samtidig bruk av følgende P-glykoprotein (P-gp)-hemmere: ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol.

Tabell 1: Sammendrag av dosering ved NVAF og VTE (DVT og LE)

Sammendrag av doseringsveiledning		
Anbefalt dose		60 mg edoksaban én gang daglig
Doseanbefaling for pasienter med én eller flere av følgende kliniske faktorer:		
Nedsatt nyrefunksjon	<i>Moderat eller alvorlig (CrCl 15–50 ml/minutt)</i>	30 mg edoksaban én gang daglig
Lav kroppsvekt	≤ 60 kg	
P-gp-hemmere	<i>Ciklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol</i>	

Glemt dose

Dersom en dose med edoksaban glemmes, skal dosen tas umiddelbart, og påfølgende dag fortsettes inntak én gang daglig som anbefalt. Pasienten skal ikke ta det doble av forskrevet dose samme dag som erstatning for en glemt dose.

Bytte til og fra edoksaban

Kontinuerlig antikoagulasjonsbehandling er viktig hos pasienter med NVAF og VTE. Det kan være situasjoner som krever en endring i antikoagulasjonsbehandlingen (tabell 2).

Tabell 2: Bytte av antikoagulasjonsbehandling ved NVAF og VTE (DVT og LE)

Bytte til edoksaban		
Fra	Til	Anbefaling
vitamin K-antagonist (VKA)	edoksaban	Seponer VKA og start med edoksaban når internasjonal normalisert ratio (INR) er $\leq 2,5$.
andre orale antikoagulanter enn VKA <ul style="list-style-type: none">• dabigatran• rivaroksaban• apixaban	edoksaban	Seponer dabigatran, rivaroksaban eller apixaban og start med edoksaban ved tidspunkt for neste dose av oral antikoagulant (se pkt. 5.1).
parenterale antikoagulanter	edoksaban	Disse legemidlene skal ikke gis samtidig. Subkutane antikoagulanter (dvs. lavmolekylært heparin (LMWH), fondaparinuks): Seponer subkutan antikoagulant og start med edoksaban ved tidspunkt for neste planlagte dose av subkutan antikoagulant.
		Intravenøs ufraksjonert heparin (UFH): Seponer infusjonen og start med edoksaban 4 timer senere.

Bytte fra edoksaban		
Fra	Til	Anbefaling
edoksaban	VKA	<p>Det er potensial for utilstrekkelig antikoagulasjon under overføring fra edoksaban til VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulasjon skal sikres under enhver overføring til en annen antikoagulant.</p> <p><i>Oralt alternativ:</i> For pasienter som står på 60 mg dose, gi en edoksabandose på 30 mg én gang daglig sammen med en egnet VKA-dose.</p> <p>For pasienter som står på en 30 mg dose (ved én eller flere av følgende kliniske faktorer: moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl 15–50 ml/minutt), lav kroppsvekt eller bruk sammen med visse P-gp-hemmere), gi en edoksabandose på 15 mg én gang daglig sammen med en egnet VKA-dose.</p> <p>Pasienter skal ikke ta en oppstartsdose av VKA for raskt å nå en stabil INR mellom 2 og 3. Det anbefales å ta hensyn til vedlikeholdsdosen av VKA og om pasienten tidligere har tatt en VKA, eller å bruke valid INR-styrt VKA-behandlingsalgoritme, i samsvar med lokal praksis.</p> <p>Når en INR $\geq 2,0$ er nådd bør edoksaban seponeres. De fleste pasienter (85 %) bør kunne nå en INR $\geq 2,0$ innen 14 dager ved samtidig bruk av edoksaban og VKA. Etter 14 dager anbefales det at edoksaban seponeres, mens VKA fortsatt titreres for å nå en INR mellom 2 og 3.</p> <p>De første 14 dagene med samtidig behandling anbefales det at INR måles minst 3 ganger rett før inntak av den daglige dosen av edoksaban for å minimere edoksabans påvirkning av INR-målingene. Samtidig bruk av edoksaban og VKA kan øke INR etter edoksabandosen med inntil 46 %.</p> <p><i>Parenteralt alternativ:</i> Seponer edoksaban og gi en parenteral antikoagulant og VKA ved tidspunkt for neste planlagte edoksabandose. Når en stabil INR $\geq 2,0$ er nådd, skal parenteral antikoagulant seponeres og VKA kontinueres.</p>
edoksaban	andre orale antikoagulanter enn VKA	Seponer edoksaban og start med ikke-VKA antikoagulant ved tidspunkt for neste planlagte edoksabandose.

Bytte fra edoksaban		
Fra	Til	Anbefaling
edoksaban	parenterale antikoagulanter	Disse legemidlene skal ikke gis samtidig. Seponer edoksaban og start med parenteral antikoagulant ved tidspunkt for neste planlagte edoksabandose.

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon

Dosereduksjon er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Nyrefunksjon bør vurderes hos alle pasienter ved beregning av CrCl før behandlingsstart med edoksaban for å utelukke pasienter med terminal nyresykdom (dvs. CrCl < 15 ml/minutt), for å bruke riktig edoksabandose hos pasienter med CrCl 15–50 ml/minutt (30 mg én gang daglig), hos pasienter med CrCl > 50 ml/minutt (60 mg én gang daglig) og når det avgjøres om edoksaban skal brukes hos pasienter med økt CrCl (se pkt. 4.4).

Nyrefunksjon bør også vurderes ved mistanke om endring i nyrefunksjon under behandling (f.eks. hypovolemi, dehydrering og samtidig bruk av visse legemidler).

Metoden som ble brukt til å anslå nyrefunksjon (CrCl i ml/minutt) ved klinisk utvikling av edoksaban var Cockcroft-Gault-metoden. Formelen er som følger:

- For kreatinin i mikromol/l:

$$\frac{1,23 \times (140\text{-alder [år]} \times \text{vekt [kg]} (\times 0,85 \text{ for kvinner}))}{\text{serumkreatinin [mikromol/l]}}$$

- For kreatinin i mg/dl:

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

Denne metoden anbefales ved vurdering av pasienters CrCl før og under behandling med edoksaban.

Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl > 50–80 ml/minutt) er anbefalt dose 60 mg edoksaban én gang daglig.

Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl 15–50 ml/minutt) er anbefalt dose 30 mg edoksaban én gang daglig (se pkt. 5.2).

Hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) (CrCl < 15 ml/minutt) eller i dialyse er bruk av edoksaban ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Edoksaban er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er edoksaban ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon er anbefalt dose 60 mg edoksaban én gang daglig (se pkt. 5.2). Edoksaban skal brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pasienter med forhøyede leverenzymmer (alaninaminotransferase (ALT) eller aspartataminotransferase (AST) >2 x øvre normalgrense (ULN)) eller totalbilirubin $\geq 1,5$ x ULN, ble ekskludert fra kliniske studier. Edoksaban skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2). Før behandlingsstart med edoksaban bør det utføres en leverfunksjonstest.

Kroppsvekt

Hos pasienter med kroppsvekt ≤ 60 kg er anbefalt dose 30 mg edoksaban én gang daglig (se pkt. 5.2).

Kjønn

Dosereduksjon er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Samtidig bruk av Roteas og P-glykoprotein (P-gp)-hemmere

Hos pasienter som bruker Roteas samtidig med følgende P-gp-hemmere: ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol, er anbefalt dose 30 mg Roteas én gang daglig (se pkt. 4.5).

Dosereduksjon er ikke nødvendig ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil (se pkt. 4.5).

Bruk av Roteas sammen med andre P-gp-hemmere, inkludert HIV-proteasehemmere, har ikke blitt undersøkt.

Pasienter som gjennomgår elektrokonvertering

Behandling med Roteas kan startes eller fortsettes hos pasienter som trenger elektrokonvertering. For elektrokonvertering veiledet av transøsofageal ekkokardiografi (TEE) hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, bør Roteas-behandling startes minst **2 timer** før elektrokonvertering for å sikre adekvat antikoagulasjon (se pkt. 5.1 og 5.2). Elektrokonvertering bør utføres senest 12 timer etter dosering av Roteas på prosedyredagen.

For alle pasienter som gjennomgår elektrokonvertering: Det bør bekreftes før elektrokonvertering at pasienten har tatt Roteas som forskrevet. Beslutninger vedrørende oppstart og varighet av behandlingen bør følge etablerte retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling av pasienter som gjennomgår elektrokonvertering.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av edoksaban hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Edoksaban kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Roteas tabletter knuses og blandes med vann eller eplemos og gis oralt umiddelbart (se pkt. 5.2).

Alternativt kan Roteas tabletter knuses og suspenderes i en liten mengde vann og gis umiddelbart via magesonde, med påfølgende skylling med vann (se pkt. 5.2). Knuste Roteas tabletter er stabile i vann og eplemos i opptil 4 timer.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Klinisk signifikant aktiv blødning.

Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko.

Lesjoner eller tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcusykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller

øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter.

Ukontrollert, alvorlig hypertensjon.

Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. UFH, LMWH (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuks etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, rivaroksaban, apixaban etc.), unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av oral antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent (se pkt. 4.5).

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Edoksaban 15 mg er ikke indisert som monoterapi, da det kan medføre nedsatt effekt. Det er kun indisert i forbindelse med bytte fra edoksaban 30 mg (pasienter med én eller flere kliniske faktorer for økt eksponering, se tabell 1) til VKA, sammen med en egnet VKA-dose (se tabell 2, pkt. 4.2).

Blødningsrisiko

Edoksaban øker blødningsrisikoen og kan medføre alvorlig, potensielt fatal blødning. Som for andre antikoagulanter anbefales det at edoksaban brukes med forsiktighet hos pasienter med økt risiko for blødning. Administrering av edoksaban skal avbrytes dersom det oppstår alvorlig blødning (se pkt. 4.8 og 4.9).

I de kliniske studiene ble blødninger i slimhinner (f.eks. epistakse, gastrointestinal- og urogenitalblødninger) og anemi sett hyppigere under langtidsbehandling med edoksaban sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietester av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger, der dette anses som hensiktsmessig.

Flere undergrupper av pasienter, som beskrevet nedenfor, har økt blødningsrisiko. Disse pasientene må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter at behandlingen er startet (se pkt. 4.8). Uforklarlige fall i hemoglobinnivået eller blodtrykket må undersøkes med tanke på å lokalisere blødningen.

Edoksabans antikoagulasjonseffekt kan ikke måles på en pålitelig måte med standard laboratorieprøver.

Det foreligger ikke noe spesifikt antikoagulasjonsreverserende middel for edoksaban (se pkt. 4.9).

Hemodialyse bidrar ikke signifikant til edoksabans clearance (se pkt. 5.2).

Eldre

Samtidig bruk av edoksaban og acetylsalisylsyre (ASA) hos eldre pasienter skal foretas med forsiktighet på grunn av en potensielt høyere blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Plasma areal under kurven (AUC) for forsøkspersoner med lett ($CrCl > 50$ – 80 ml/minutt), moderat ($CrCl 30$ – 50 ml/minutt) eller alvorlig ($CrCl < 30$ ml/minutt, men ikke i dialyse) nedsatt nyrefunksjon var økt med henholdsvis 32 %, 74 % og 72 % i forhold til forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2 for dosereduksjon).

Hos pasienter med terminal nyresykdom eller i dialyse er Roteas ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nyrefunksjon ved NVAF

En tendens til redusert effekt ved økende CrCl ble observert for edoksaban sammenlignet med velkontrollert warfarin (se pkt. 5.1 for ENGAGE AF-TIMI 48 og ytterligere data fra E314 og ETNA-AF).

Edoksaban bør kun brukes etter en grundig vurdering av individuell tromboemboli- og blødningsrisiko hos pasienter med NVAF og høy CrCl.

Vurdering av nyrefunksjon: CrCl bør overvåkes i begynnelsen av behandlingen hos alle pasienter og deretter når det er klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Edoksaban er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Edoksaban skal brukes med forsiktighet hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Pasienter med forhøyede leverenzymmer (ALT/AST >2 x ULN) eller totalbilirubin $\geq 1,5$ x ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Edoksaban skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 5.2). Før behandlingsstart med edoksaban bør det utføres en leverfunksjonstest. Regelmessige leverundersøkelser anbefales hos pasienter som behandles med edoksaban i mer enn 1 år.

Seponering for kirurgi eller andre intervensjoner

Dersom antikoagulasjon må seponeres for å redusere blødningsrisikoen ved kirurgiske eller andre prosedyrer, skal edoksaban seponeres så snart som mulig og helst minst 24 timer før prosedyren.

Når det vurderes om en prosedyre skal utsettes til 24 timer etter siste dose med edoksaban, skal økt blødningsrisiko veies mot behovet for rask utførelse av inngrepet. Behandling med edoksaban bør gjenopptas så snart som mulig etter kirurgisk inngrep eller andre prosedyrer, dersom tilstrekkelig hemostase er etablert, da det tar 1–2 timer før edoksabans antikoagulasjonseffekt inntreffer. Dersom orale legemidler ikke kan tas under eller etter kirurgisk intervensjon, bør det vurderes å gi en parenteral antikoagulant og deretter bytte til edoksaban én gang daglig oralt (se pkt. 4.2).

Interaksjon med andre legemidler som påvirker hemostasen

Samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostase kan øke blødningsrisikoen. Dette omfatter ASA, P2Y₁₂ hemmere av blodplateaggregasjon, andre antitrombotiske midler, fibrinolytisk terapi, selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer), og kronisk bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) (se pkt. 4.5).

Kunstige hjerteklaffer og moderat til alvorlig mitralstenose

Edoksaban er ikke undersøkt hos pasienter med mekaniske hjerteklaffer, hos pasienter de første 3 månedene etter implantasjon av en biologisk kunstig hjerteklaff, med eller uten atrieflimmer, eller hos pasienter med moderat til alvorlig mitralstenose. Bruk av edoksaban er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene.

Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller lungeembolektomi

Edoksaban er ikke anbefalt som et alternativ til UFH hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan komme til å få trombolyse eller lungeembolektomi da sikkerhet og effekt av edoksaban ikke har blitt fastslått i slike kliniske situasjoner.

Pasienter med aktiv kreft

Effekt og sikkerhet av edoksaban ved behandling og/eller forebygging av VTE hos pasienter med aktiv kreft har ikke blitt fastslått.

Pasienter med antifosfolipid syndrom

Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) inkludert edoksaban, er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAKer kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K antagonist.

Laboratorieparametre for koagulasjon

Selv om behandling med edoksaban ikke krever rutinemessig overvåking, kan antikoagulasjonseffekten anslås med en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa (anti-FXa)-test som kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser i spesielle situasjoner, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se også pkt. 5.2).

Edoksaban forlenger tiden ved standard koagulasjonstester, som protrombintid (PT), INR og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), som følge av faktor Xa (FXa)-hemming. Forandringer observert i disse koagulasjonstestene ved forventet terapeutisk dose er imidlertid små, underlagt høy grad av variabilitet, og ikke anvendelige til overvåking av edoksabans antikoagulasjonseffekt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Edoksaban absorberes hovedsakelig i øvre gastrointestinal (GI)-traktus. Legemidler eller sykdomstilstander som øker ventrikkeltømming og tarmmotilitet kan derfor redusere edoksabans oppløsning og absorpsjon.

P-gp-hemmere

Edoksaban er substrat for efflukstransportøren P-gp. I farmakokinetikkstudier medførte samtidig inntak av edoksaban og P-gp-hemmerne ciklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol, kinidin eller verapamil økt plasmakonsentrasjon av edoksaban. Samtidig bruk av edoksaban og ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol krever dosereduksjon til 30 mg én gang daglig. Samtidig bruk av edoksaban og kinidin, verapamil eller amiodaron krever ikke dosereduksjon basert på kliniske data (se pkt. 4.2).

Bruk av edoksaban sammen med andre P-gp-hemmere, inkludert humant immunsviktvirus (HIV)-proteasehemmere, har ikke blitt undersøkt.

Edoksaban 30 mg én gang daglig skal gis ved samtidig bruk av følgende P-gp-hemmere:

- *Ciklosporin*: Samtidig bruk av en enkeltdose ciklosporin 500 mg og en enkeltdose edoksaban 60 mg økte edoksabans AUC og maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) med henholdsvis 73 % og 74 %.
- *Dronedaron*: Dronedaron 400 mg to ganger daglig i 7 dager samtidig med en enkeltdose edoksaban 60 mg på dag 5 økte edoksabans AUC og C_{max} med henholdsvis 85 % og 46 %.
- *Erytromycin*: Erytromycin 500 mg fire ganger daglig i 8 dager samtidig med en enkeltdose edoksaban 60 mg på dag 7 økte edoksabans AUC og C_{max} med henholdsvis 85 % og 68 %.
- *Ketokonazol*: Ketokonazol 400 mg én gang daglig i 7 dager samtidig med en enkeltdose edoksaban 60 mg på dag 4 økte edoksabans AUC og C_{max} med henholdsvis 87 % og 89 %.

Edoksaban 60 mg én gang daglig anbefales ved samtidig bruk av følgende P-gp-hemmere:

- *Kinidin*: Kinidin 300 mg én gang daglig på dag 1 og 4 og tre ganger daglig på dag 2 og 3, samtidig med en enkeltdose edoksaban 60 mg på dag 3, økte edoksabans AUC over 24 timer med 77 % og C_{max} med 85 %.

- *Verapamil*: Verapamil 240 mg én gang daglig i 11 dager samtidig med en enkeltdose edoksaban 60 mg på dag 10 økte edoksabans AUC og C_{max} med ca. 53 %.
- *Amiodaron*: Samtidig bruk av amiodaron 400 mg én gang daglig og edoksaban 60 mg én gang daglig økte AUC med 40 % og C_{max} med 66 %. Dette ble ikke ansett som klinisk signifikant. I ENGAGE AF-TIMI 48-studien ved NVAF var effekt- og sikkerhetsresultatene tilsvarende for forsøkspersoner med og uten samtidig amiodaronbruk.

P-gp-indusere

Samtidig administrering av edoksaban og P-gp-induseren rifampicin førte til en reduksjon i edoksabans gjennomsnittlige AUC og en kortere halveringstid, med mulige reduksjoner i farmakodynamiske effekter. Samtidig bruk av edoksaban og andre P-gp-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller prikkperikum) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av edoksaban. Edoksaban bør brukes med forsiktighet sammen med P-gp-indusere.

P-gp-substrater

Digoksin: Edoksaban 60 mg én gang daglig på dag 1 til 14 samtidig med gjentatte daglige doser digoksin 0,25 mg to ganger daglig (dag 8 og 9) og 0,25 mg én gang daglig (dag 10 til 14) økte edoksabans C_{max} med 17 %, uten signifikant effekt på AUC eller nyreclearance ved steady state. Når edoksabans effekt på digoksins farmakokinetikk ble undersøkt, økte digoksins C_{max} med ca. 28 % og AUC med 7 %. Dette ble ikke ansett som klinisk relevant. Doseendring er ikke nødvendig når edoksaban gis sammen med digoksin.

Antikoagulanter, blodplateaggregasjonshemmere, NSAIDs og SSRI/SNRIer

Antikoagulanter: Samtidig bruk av edoksaban og andre antikoagulanter er kontraindisert på grunn av økt blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

ASA: Samtidig bruk av ASA (100 mg eller 325 mg) og edoksaban økte blødningstiden i forhold til hvert legemiddel alene. Samtidig bruk av høydose ASA (325 mg) økte edoksabans C_{max} og AUC ved steady state med henholdsvis 35 % og 32 %. Samtidig kronisk bruk av høydose ASA (325 mg) og edoksaban er ikke anbefalt. Samtidig administrering av høyere doser enn 100 mg ASA bør kun foretas under medisinsk tilsyn.

I kliniske studier var samtidig bruk av ASA (lavdose ≤ 100 mg/døgn), andre hemmere av blodplateaggregasjon og tienopyridiner tillatt, og medførte ca. en dobling av alvorlige blødninger sammenlignet med ingen samtidig bruk, men i tilsvarende grad i edoksaban- og warfaringruppen (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av lavdose ASA (≤ 100 mg) påvirket ikke maksimal eller total eksponering av edoksaban etter enkeltdoser eller ved steady-state.

Edoksaban kan gis samtidig med lavdose ASA (≤ 100 mg/døgn).

Hemmere av blodplateaggregasjon: I ENGAGE AF-TIMI 48-studien var samtidig bruk av monoterapi med tienopyridiner (f.eks. klopidogrel) tillatt og medførte økt forekomst av klinisk relevant blødning, men med en lavere blødningsrisiko med edoksaban enn med warfarin (se pkt. 4.4).

Det foreligger svært begrenset erfaring med bruk av edoksaban sammen med dobbel blodplateaggregasjonshemmerterapi eller fibrinolytika.

NSAIDs: Samtidig bruk av naproksen og edoksaban økte blødningstiden i forhold til hvert legemiddel alene. Naproksen påvirket ikke edoksabans C_{max} og AUC. I kliniske studier medførte samtidig bruk av NSAIDs økt forekomst av klinisk relevant blødning. Kronisk bruk av NSAIDs sammen med edoksaban er ikke anbefalt.

SSRI/SNRIer: I likhet med andre antikoagulantia kan pasienter ha økt blødningsrisiko ved samtidig bruk av SSRIer eller SNRIer på grunn av deres effekt på blodplater (se pkt. 4.4).

Effekt av edoksaban på andre legemidler

Edoksaban økte C_{max} av samtidig administrert digoksin med 28 %, men AUC ble ikke påvirket. Edoksaban påvirket ikke kinidins C_{max} og AUC.

Edoksaban reduserer C_{max} og AUC av samtidig administrert verapamil med henholdsvis 14 % og 16 %.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal unngå å bli gravide under behandling med edoksaban.

Graviditet

Sikkerhet og effekt av edoksaban har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulig reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at edoksaban passerer placent, er Roteas kontraindisert hos gravide (se pkt. 4.3).

Amming

Sikkerhet og effekt av edoksaban har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at edoksaban utskilles i morsmelk. Roteas er derfor kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Det må tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ikke utført spesifikke studier med edoksaban for å undersøke effekten på fertilitet hos mennesker. I en studie med hann- og hunnrotter ble det ikke sett effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Roteas har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Edoksabans sikkerhetsprofil er basert på to fase 3-studier (21 105 pasienter med NVAf og 8292 pasienter med VTE (DVT og LE)) samt erfaring etter markedsføring.

De vanligst rapporterte bivirkningene forbundet med edoksabanbehandling er epistakse (7,7 %), hematuri (6,9 %) og anemi (5,3 %).

Blødninger kan oppstå hvor som helst i kroppen og kan være alvorlige og eventuelt fatale (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Tabell 3 gir listen av bivirkninger fra de to avgjørende fase 3-studiene hos pasienter med VTE og NVAf, kombinert for begge indikasjonene samt bivirkninger identifisert etter markedsføring.

Bivirkningene er klassifisert i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvens, ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 3: Bivirkningsliste for NVAF og VTE

Organklassesystem	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Anemi	Vanlige
Trombocytopeni	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	
Overfølsomhet	Mindre vanlige
Anafylaktisk reaksjon	Sjeldne
Allergisk ødem	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	
Svimmelhet	Vanlige
Hodepine	Vanlige
Intrakraniell blødning (ICH)	Mindre vanlige
Subaraknoidal blødning	Sjeldne
Øyesykdommer	
Konjunktival/skleral blødning	Mindre vanlige
Intraokulær blødning	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	
Perikardblødning	Sjeldne
Karsykdommer	
Annen blødning	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Epistakse	Vanlige
Hemoptyse	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Abdominale smerter	Vanlige
Nedre GI-blødning	Vanlige
Øvre GI-blødning	Vanlige
Oral/faryngeal blødning	Vanlige
Kvalme	Vanlige
Retroperitoneal blødning	Sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier	
Økt bilirubin i blodet	Vanlige
Økt gammaglutamyltransferase	Vanlige
Økt alkalisk fosfatase i blodet	Mindre vanlige
Økte transaminaser	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	
Kutan bløtvevsblødning	Vanlige
Utslett	Vanlige
Pruritus	Vanlige
Urtikaria	Mindre vanlige

Organklasssystem	Frekvens
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Intramuskulær blødning (uten kompartmentsyndrom)	Sjeldne
Intraartikulær blødning	Sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	
Makroskopisk hematuri/blødning i ureter	Vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vaginalblødning ¹	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Blødning på punksjonssted	Vanlige
Undersøkelser	
Unormale leverfunksjonsprøver	Vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Blødning på operasjonssted	Mindre vanlige
Subdural blødning	Sjeldne
Prosedyrerelatert blødning	Sjeldne

¹ Rapporteringsfrekvens er basert på kvinnepopulasjonen i kliniske studier. Vaginalblødning ble rapportert som vanlig forekommende hos kvinner under 50 år, mens det var mindre vanlig hos kvinner over 50 år.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

Blødningsanemi

På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av edoksaban være forbundet med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utgang) vil variere ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9). I de kliniske studiene var blødninger i slimhinner (f.eks. epistakse, gastrointestinal- og urogenitalblødninger) og anemi hyppigere ved langtidsbehandling med edoksaban enn ved VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger, der dette anses som hensiktsmessig. Blødningsrisikoen kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. pasienter med ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling som påvirker hemostasen (se pkt 4.4). Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk.

Kjente komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, slik som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon er rapportert for edoksaban. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med edoksaban kan medføre blødninger. Erfaring med tilfeller av overdosering er svært begrenset.

Et spesifikt antidot som motvirker edoksabans farmakodynamiske effekter er ikke tilgjengelig.

Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med edoksaban kan overveies. Denne anbefalingen er basert på standardbehandling av legemiddeloverdosering og tilgjengelige data for tilsvarende forbindelser, da bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjon av edoksaban ikke er undersøkt spesifikt i det kliniske programmet for edoksaban.

Behandling av blødninger

Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får edoksaban, skal neste administrering av edoksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Edoksaban har en halveringstid på ca. 10–14 timer (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnede symptomatiske behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistakse), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater.

Ved livstruende blødning som ikke kan kontrolleres ved hjelp av tiltak som transfusjon eller hemostase, er det vist at administrering av et 4-faktorprotrombinkomplekskonsentrat (PCC), 50 IE/kg, reverserer effekten av edoksaban 30 minutter etter fullført infusjon.

Rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa) kan også overveies. Det er imidlertid begrenset klinisk erfaring med bruk av dette produktet hos personer som får edoksaban.

Avhengig av tilgjengelighet lokalt, bør konsultasjon med koaguleringssekspert vurderes ved større blødninger.

Protaminsulfat og vitamin K forventes ikke å påvirke edoksabans antikoagulerende aktivitet.

Det er ingen erfaring med antifibrinolytiske legemidler (traneksamsyre, aminokapronsyre) hos personer som får edoksaban. Det er verken vitenskapelig rasjonale for nytten av eller erfaring med bruk av systemiske hemostatika (desmopressin, aprotinin) hos personer som får edoksaban. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er edoksaban antagelig ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmere, ATC-kode: B01AF03

Virkningsmekanisme

Edoksaban er en svært selektiv, direkte og reversibel hemmer av FXa, serinproteasen i siste del av den vanlige koagulasjonskaskaden. Edoksaban hemmer fri FXa og protrombinaseaktivitet. Hemming av FXa i koagulasjonskaskaden reduserer trombindannelse, forlenger koagulasjonstiden og reduserer risikoen for trombedannelse.

Farmakodynamiske effekter

Edoksaban gir rask farmakodynamisk effekt innen 1–2 timer, sammenfallende med maksimal edoksabaneksponeering (C_{max}). De farmakodynamiske effektene målt med anti-FXa-test er forutsigbare og korrelerer med dose og konsentrasjon av edoksaban. Som følge av FXa-hemming forlenger edoksaban også koagulasjonstiden i tester som PT og aPTT. Endringer observert i disse

koagulasjonstestene er forventet ved terapeutisk dose, men disse endringene er små, med høy grad av variabilitet og ikke anvendelige til overvåking av edoksabans antikoagulasjonseffekt.

Påvirkning av koagulasjonsmarkører ved bytte fra rivaroksaban, dabigatran, eller apixaban til edoksaban

I kliniske farmakologistudier fikk friske forsøkspersoner rivaroksaban 20 mg én gang daglig, dabigatran 150 mg to ganger daglig eller apixaban 5 mg to ganger daglig, etterfulgt av en enkeltdose edoksaban 60 mg på dag 4. Påvirkning av PT og andre koagulasjonsbiomarkører (f.eks. anti-FXa, aPTT) ble målt. Etter bytte til edoksaban på dag 4 var PT ekvivalent med dag 3 med rivaroksaban og apixaban. For dabigatran ble det observert høyere aPTT-aktivitet ved bruk av edoksaban etter tidligere dabigatranbehandling sammenlignet med etter behandling med edoksaban alene. Dette antas å skyldes gjenværende effekt av dabigatranbehandlingen, men dette medførte ikke forlenget blødningstid. Basert på disse data kan første dose av edoksaban gis ved tidspunktet for neste planlagte dose av forrige antikoagulant, ved bytte fra slike antikoagulanter til edoksaban (se pkt. 4.2).

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebygging av slag og systemisk emboli

Det kliniske programmet for edoksaban ved atrieflimmer ble designet for å påvise effekt og sikkerhet av to dosegrupper av edoksaban sammenlignet med warfarin ved forebygging av slag og systemisk emboli hos forsøkspersoner med NVAF og ved moderat til høy risiko for slag og systemiske embolikomplikasjoner (SEE).

I den avgjørende ENGAGE AF-TIMI 48-studien (en hendelsesdrevet, fase 3, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, dobbel-dummy parallellgruppestudie) ble 21 105 forsøkspersoner, med en gjennomsnittlig skår for kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, slag (CHADS₂) på 2,8, randomisert til behandlingsgrupper med edoksaban 30 mg én gang daglig, edoksaban 60 mg én gang daglig eller warfarin. Forsøkspersoner i begge behandlingsgrupper med edoksaban fikk halvert dose dersom én eller flere av følgende kliniske faktorer forelå: moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30–50 ml/minutt), lav kroppsvekt (≤ 60 kg) eller samtidig bruk av spesifikke P-gp-hemmere (verapamil, kinidin, dronedaron).

Primært effektendepunkt var sammensatt av slag og SEE. Sekundære effektendepunkter omfattet: kombinasjonen slag, SEE og kardiovaskulær (CV) mortalitet, store uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE), som var sammensatt av ikke-fatalt hjerteinfarkt, ikke-fatalt slag, ikke-fatal SEE og dødsfall som følge av kardiovaskulær årsak eller blødning, samt kombinasjonen slag, SEE og mortalitet uavhengig av årsak.

Median eksponering av studielegemiddel i behandlingsgruppene med edoksaban 60 mg og 30 mg var 2,5 år. Median studieoppfølging i behandlingsgruppene med edoksaban 60 mg og 30 mg var 2,8 år. Median eksponering var 15 471 og 15 840 forsøksperson-år for henholdsvis 60 mg og 30 mg behandlingsgruppe, og median oppfølging var 19 191 og 19 216 forsøksperson-år for henholdsvis 60 mg og 30 mg behandlingsgruppe.

I warfaringruppen var median TTR (tid i terapeutisk område, INR 2,0 til 3,0) 68,4 %.

Hensikten med hovedanalysen av effekt var å vise at edoksaban ikke er dårligere enn warfarin med hensyn til første slag eller SEE som forekom under behandling eller innen 3 dager etter siste dose i modifisert "intention-to-treat" (mITT)-populasjon. Edoksaban 60 mg var ikke dårligere enn warfarin med hensyn til det primære effektendepunktet slag eller SEE (øvre grense for 97,5 % konfidensintervall (KI) for risikoforholdet (HR) var under den forhåndsdefinerte grensen på 1,38 for ikke å være dårligere) (tabell 4).

Tabell 4: Slag og SEE i ENGAGE AF-TIMI 48-studien (mITT, under behandling)

Primært endepunkt	Edoksaban 60 mg (30 mg doseredusert) (N = 7012)	Warfarin (N = 7012)
Første slag/SEE^a		
n	182	232
Hendelsesrate (%/år) ^b	1,18	1,50
HR (97,5 % KI)	0,79 (0,63, 0,99)	
p-verdi for ikke å være dårligere ^c	<0,0001	
Første iskemiske slag		
n	135	144
Hendelsesrate (%/år) ^b	0,87	0,93
HR (95 % KI)	0,94 (0,75, 1,19)	
Første blødningsslag		
n	40	76
Hendelsesrate (%/år) ^b	0,26	0,49
HR (95 % KI)	0,53 (0,36, 0,78)	
Første SEE		
n (%/år) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95 % KI)	0,62 (0,26, 1,50)	

Forkortelser: HR = risikoforhold vs. warfarin, KI = konfidensintervall, n = antall hendelser, mITT = modifisert "intention-to-treat", N = antall forsøkspersoner i mITT-populasjon, SEE = systemisk embolikomplikasjon.

^a Én forsøksperson kan være representert i flere rader.

^b Hendelsesrate (%/år) er beregnet som antall hendelser/eksponering som forsøksperson-år.

^c Tosidig p-verdi er basert på en grense for ikke å være dårligere på 1,38.

I samlet studieperiode i ITT-populasjonen (analysesett for påvisning av superioritet) forekom bekreftet slag eller SEE hos 296 forsøkspersoner i gruppen med edoksaban 60 mg (1,57 % per år) og 337 forsøkspersoner i warfarin gruppen (1,80 % per år). Sammenlignet med warfarinbehandlede forsøkspersoner var HR i gruppen med edoksaban 60 mg 0,87 (99 % KI: 0,71, 1,07, p = 0,08 for superioritet).

For forsøkspersoner i 60 mg behandlingsgruppe med dosereduksjon til 30 mg i ENGAGE AF-TIMI 48-studien (for kroppsvekt ≤ 60 kg, moderat nedsatt nyrefunksjon eller samtidig bruk av P-gp-hemmere), viste undergruppeanalyser at hendelsesraten var 2,29 % per år for det primære endepunktet, sammenlignet med en hendelsesrate på 2,66 % per år for matchede forsøkspersoner i warfarin gruppen [HR (95 % KI): 0,86 (0,66, 1,13)].

Effektresultatene for forhåndsdefinerte store undergrupper (med påkrevd dosereduksjon), inkludert alder, kroppsvekt, kjønn, nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA, diabetes og P-gp-hemmerbruk, var generelt sammenfallende med de primære effektresultatene for samlet studiepopulasjon.

HR (edoksaban 60 mg vs. warfarin) for det primære endepunktet ved sentrene med en lavere gjennomsnittlig tid for INR i terapeutisk område (INR TTR) for warfarin var 0,73 – 0,80 for de 3 laveste kvartilene (INR TTR ≤ 57,7 % til ≤ 73,9 %). Det var 1,07 ved sentrene med best kontrollert warfarinbehandling (4. kvartil med > 73,9 % av INR-verdier i terapeutisk område).

Det var en statistisk signifikant interaksjon mellom effekten av edoksaban og warfarin på studiens hovedendepunkt (slag/SEE) og nyrefunksjon (p-verdi 0,0042, mITT, samlet studieperiode).

Tabell 5 viser iskemiske slag/SEE etter CrCl-kategori hos NVAF-pasienter i ENGAGE AF-TIMI 48. Det er en fallende hendelsesrate ved økende CrCl i begge behandlingsgrupper.

Tabell 5: Antall iskemiske slag/SEE etter CrCl-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, mITT-analysesett samlet studie

CrCl- undergruppe (ml/minutt)	Edoksaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95 % KI)
	n	Antall hendelser	Hendel- sesrate (%/år)	n	Antall hendelser	Hendel- sesrate (%/år)	
≥ 30 til ≤ 50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
> 50 til ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
> 70 til ≤ 90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
> 90 til ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
> 110 til ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Forkortelser: CrCl = kreatininclearance, N = antall forsøkspersoner i mITT-populasjon samlet studieperiode, mITT = modifisert "intention-to-treat", n = antall pasienter i undergruppe, HR = risikoforhold vs. warfarin, KI = konfidensintervall

*HR ikke beregnet hvis antall hendelser < 5 i en behandlingsgruppe.

Innen undergruppene av nyrefunksjon samsvarte resultatene for de sekundære effektendepunktene med de for det primære endepunktet.

Superioritetstesting ble gjennomført for samlet ITT-studieperiode.

Slag og SEE forekom hos færre forsøkspersoner i behandlingsgruppen med edoksaban 60 mg enn i warfaringruppen (hhv. 1,57 % og 1,80 % per år), med en HR på 0,87 (99 % KI: 0,71, 1,07, p = 0,0807 for superioritet).

For de forhåndsdefinerte sammensatte endepunktene for sammenligning av behandlingsgruppene med edoksaban 60 mg og warfarin, var HR (99 % KI) 0,87 (0,76, 0,99) for slag, SEE, og CV-mortalitet, 0,89 (0,78, 1,00) for MACE og 0,90 (0,80, 1,01) for slag, SEE og mortalitet uavhengig av årsak.

Resultatene for mortalitet uavhengig av årsak (bekreftede dødsfall) i ENGAGE AF-TIMI 48-studien var 769 (3,99 % per år) for forsøkspersoner som fikk edoksaban 60 mg (30 mg doseredusert) og 836 (4,35 % per år) for warfarin [HR (95 % KI): 0,91 (0,83, 1,01)].

Mortalitet uavhengig av årsak (bekreftede dødsfall) per undergruppe av nyrefunksjon (edoksaban vs. warfarin): CrCl 30 til ≤ 50 ml/minutt [HR (95 % KI): 0,81 (0,68, 0,97)], CrCl > 50 til < 80 ml/minutt [HR (95 % KI): 0,87 (0,75, 1,02)], CrCl ≥ 80 ml/minutt [HR (95 % KI): 1,15 (0,95, 1,40)].

Edoksaban 60 mg (30 mg doseredusert) ga en lavere forekomst av kardiovaskulær mortalitet sammenlignet med warfarin [HR (95 % KI): 0,86 (0,77, 0,97)].

Bekreftede effektdata for kardiovaskulær mortalitet per undergruppe av nyrefunksjon (edoksaban vs. warfarin): CrCl 30 til ≤ 50 ml/minutt [HR (95 % KI): 0,80 (0,65, 0,99)], CrCl > 50 til < 80 ml/minutt [HR (95 % KI): 0,75 (0,62, 0,90)], CrCl ≥ 80 ml/minutt [HR (95 % KI): 1,16 (0,92, 1,46)].

Primært sikkerhetsendepunkt var alvorlig blødning.

Det var en signifikant risikoreduksjon i behandlingsgruppen med edoksaban 60 mg sammenlignet med warfaringruppen med hensyn til alvorlig blødning (hhv. 2,75 % og 3,43 % per år) [HR (95 % KI): 0,80 (0,71, 0,91), p = 0,0009], ICH (hhv. 0,39 % og 0,85 % per år) [HR (95 % KI): 0,47 (0,34, 0,63), p < 0,0001] og andre typer blødning (tabell 6).

Reduksjonen i fatale blødninger var også signifikant for behandlingsgruppen med edoksaban 60 mg sammenlignet med warfaringruppen (0,21 % og 0,38 %) [HR (95 % KI): 0,55 (0,36, 0,84), p = 0,0059 for superioritet], hovedsakelig på grunn av reduksjon i fatale ICH-blødninger [HR (95 % KI): 0,58 (0,35, 0,95), p = 0,0312].

Tabell 6: Blødningshendelser i ENGAGE AF-TIMI 48-studien – sikkerhetsanalyse under behandling

	Edoksaban 60 mg (30 mg doseredusert) (N = 7012)	Warfarin (N = 7012)
Alvorlig blødning		
n	418	524
Hendelsesrate (%/år) ^a	2,75	3,43
HR (95 % KI)	0,80 (0,71, 0,91)	
p-verdi	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Hendelsesrate (%/år) ^a	0,39	0,85
HR (95 % KI)	0,47 (0,34, 0,63)	
Fatal blødning		
n	32	59
Hendelsesrate (%/år) ^a	0,21	0,38
HR (95 % KI)	0,55 (0,36, 0,84)	
CRNM-blødning		
n	1214	1396
Hendelsesrate (%/år) ^a	8,67	10,15
HR (95 % KI)	0,86 (0,80, 0,93)	
Enhver bekreftet blødning^c		
n	1865	2114
Hendelsesrate (%/år) ^a	14,15	16,40
HR (95 % KI)	0,87 (0,82, 0,92)	

Forkortelser: ICH = intrakraniell blødning, HR = risikoforhold vs. warfarin, KI = konfidensintervall, CRNM = klinisk relevant, ikke alvorlig, n = antall forsøkspersoner med hendelser, N = antall forsøkspersoner i sikkerhetspopulasjon.

^a Hendelsesrate (%/år) er beregnet som antall hendelser/eksponering som forsøksperson-år.

^b ICH omfatter primært blødningsslag, subaraknoidal blødning, epi-/subduralblødning og iskemisk slag med alvorlig blødningkonvertering. Alle ICH rapportert på elektronisk pasientrapporterings (eCRF)-skjema for "Bekreftet cerebrovaskulær og ikke-intrakraniell blødning", bekreftet av bedømmingskomiteen er inkludert i ICH-tallene.

^c "Enhver bekreftet blødning" omfatter de som bedømmingskomiteen definerte som klinisk åpenbare.

Merk: En forsøksperson kan være inkludert i flere underkategorier dersom vedkommende hadde en hendelse i disse kategoriene. Den første hendelsen i hver kategori er inkludert i analysen.

Tabell 7, 8 og 9 viser henholdsvis alvorlig, fatal og intrakraniell blødning etter CrCl-kategori hos NVAF-pasienter i ENGAGE AF-TIMI 48. Det er en fallende hendelsesrate ved økende CrCl i begge behandlingsgrupper.

Tabell 7: Antall alvorlige blødningshendelser etter CrCl-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, sikkerhetsanalyse under behandling^a

CrCl- undergruppe (ml/minutt)	Edoksaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95 % KI)
	n	Antall hendelser	Hendel- sesrate (%/år)	n	Antall hendelser	Hendel- sesrate (%/år)	
≥ 30 til ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
> 50 til ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
> 70 til ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72, 1,21)
> 90 til ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34, 0,84)
> 110 til ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44, 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29, 1,15)

Tabell 8: Antall fatale blødningshendelser etter CrCl-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, sikkerhetsanalyse under behandling^a

CrCl- undergruppe (ml/minutt)	Edoksaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95 % KI)
	n	Antall hendelser	Hendel- sesrate (%/år)	n	Antall hendelser	Hendel- sesrate (%/år)	
≥ 30 til ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
> 50 til ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
> 70 til ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
> 90 til ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 til ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabell 9: Antall intrakranielle blødningshendelser etter CrCl-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, sikkerhetsanalyse under behandling^a

CrCl- undergruppe (ml/minutt)	Edoksaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95 % KI)
	n	Antall hendelser	Hendel- sesrate (%/år)	n	Antall hendelser	Hendel- sesrate (%/år)	
≥ 30 til ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
> 50 til ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
> 70 til ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
> 90 til ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
> 110 til ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Forkortelser: N = antall forsøkspersoner, i mITT-populasjon samlet studieperiode, mITT = modifisert "intention-to-treat", n = antall pasienter i undergruppe, HR = risikoforhold vs. warfarin, KI = konfidensintervall.

*HR ikke beregnet hvis antall hendelser < 5 i en behandlingsgruppe.

^a Under behandling: Tid fra første dose studielegemiddel til siste dose pluss 3 dager.

For forsøkspersoner i 60 mg behandlingsgruppe som fikk dosen redusert til 30 mg i ENGAGE AF-TIMI 48-studien for kroppsvekt ≤ 60 kg, moderat nedsatt nyrefunksjon eller samtidig

bruk av P-gp-hemmere, viste undergruppeanalyser at 104 (3,05 % per år) forsøkspersoner som fikk edoksaban 30 mg doseredusert og 166 (4,85 % per år) forsøkspersoner som fikk warfarin doseredusert fikk en alvorlig blødningshendelse [HR (95 % KI): 0,63 (0,50, 0,81)].

I ENGAGE AF-TIMI 48-studien var det en signifikant bedring i generelt klinisk utfall (første slag, SEE, alvorlig blødning eller mortalitet uavhengig av årsak, mITT-populasjon, samlet studieperiode) i favør av edoksaban, HR (95 % KI): 0,89 (0,83, 0,96), $p = 0,0024$, når behandlingsgruppen med edoksaban 60 mg ble sammenlignet med warfarin.

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTE)

Det kliniske programmet for edoksaban ved venøs tromboemboli (VTE) ble designet for å påvise effekt og sikkerhet av edoksaban ved behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE.

I den avgjørende Hokusai-VTE-studien ble 8292 forsøkspersoner randomisert til innledende heparinbehandling (enoksaparin eller ufraksjonert heparin) etterfulgt av edoksaban 60 mg én gang daglig eller sammenligningspreparatet. I sammenligningsgruppen fikk forsøkspersonene innledende heparinbehandling samtidig med warfarin, titrert til ønsket INR på 2,0 til 3,0, etterfulgt av kun warfarin. Behandlingsvarigheten var fra 3 måneder til 12 måneder, valgt av utprøver basert på pasientens kliniske tilstand.

De fleste edoksabanbehandlede pasientene var kaukasiere (69,6 %) og asiater (21,0 %), 3,8 % var svarte, og 5,3 % ble kategorisert som annen rase.

Behandlingsvarigheten var minst 3 måneder for 3718 (91,6 %) forsøkspersoner som fikk edoksaban og 3727 (91,4 %) forsøkspersoner som fikk warfarin, minst 6 måneder for 3495 (86,1 %) forsøkspersoner som fikk edoksaban og 3491 (85,6 %) forsøkspersoner som fikk warfarin, og 12 måneder for 1643 (40,5 %) forsøkspersoner som fikk edoksaban og 1659 (40,4 %) forsøkspersoner som fikk warfarin.

Primært effektendepunkt var tilbakefall av symptomatisk VTE, definert som kombinasjonen tilbakefall av symptomatisk DVT, ikke-fatalt symptomatisk LE og fatalt LE hos forsøkspersoner i studieperioden på 12 måneder. Sekundære effektendepunkter omfattet kombinasjonen av klinisk utfall ved tilbakefall av VTE og mortalitet uavhengig av årsak.

Edoksaban 30 mg én gang daglig ble brukt hos forsøkspersoner med én eller flere av følgende kliniske faktorer: moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30–50 ml/minutt), kroppsvekt ≤ 60 kg, samtidig bruk av spesifikke P-gp-hemmere.

I Hokusai-VTE-studien (tabell 10) ble det vist at edoksaban ikke var dårligere enn warfarin med hensyn til det primære effektendepunktet, tilbakefall av VTE, som forekom hos 130 av 4118 forsøkspersoner (3,2 %) i edoksabangruppen og 146 av 4122 forsøkspersoner (3,5 %) i warfaringruppen [HR (95 % KI): 0,89 (0,70, 1,13), $p < 0,0001$ for ikke dårligere]. I warfaringruppen var median TTR (INR 2,0 til 3,0) 65,6 %. Blant forsøkspersoner med LE (med eller uten DVT) fikk 47 (2,8 %) forsøkspersoner som fikk edoksaban og 65 (3,9 %) forsøkspersoner som fikk warfarin tilbakefall av VTE [HR (95 % KI): 0,73 (0,50, 1,06)].

Tabell 10: Effektresultater fra Hokusai-VTE-studien – mITT-populasjon, samlet studieperiode

Primært endepunkt ^a	Edoksaban 60 mg (30 mg doseredusert) (N = 4118)	Warfarin (N = 4122)	Edoksaban vs warfarin HR (95 % KI) ^b p-verdi ^c
Alle forsøkspersoner med symptomatisk tilbakefall av VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) p-verdi < 0,0001 (ikke dårligere)
LE med eller uten DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fatalt LE eller dødsfall hvor LE ikke kan utelukkes	24 (0,6)	24 (0,6)	
Ikke-fatalt LE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Kun DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Forkortelser: KI = konfidensintervall, DVT = dyp venetrombose, mITT = modifisert "intention-to-treat", HR = risikoforhold vs. warfarin; n = antall forsøkspersoner med hendelser, N = antall forsøkspersoner i mITT-populasjon, LE = lungeemboli, VTE = venøs tromboemboli.

^a Primært effektendepunkt er bekreftet symptomatisk tilbakefall av VTE (dvs. det sammensatte endepunktet DVT, ikke-fatalt LE og fatalt LE).

^b HR, tosidig KI er basert på Cox proporsjonal risikoregresjonsmodell, inkludert behandling og følgende stratifiseringsfaktorer for randomisering som kovariater: etablert diagnose (LE med eller uten DVT, kun DVT), risikofaktorer ved baseline (midlertidige faktorer, alle andre) og behov for 30 mg dose av edoksaban/edoksaban placebo ved randomisering (ja/nei).

^c p-verdien er for den forhåndsdefinerte grensen på 1,5 for ikke å være dårligere.

Blant forsøkspersoner som fikk dosen redusert til 30 mg (hovedsakelig pga. lav kroppsvekt eller nyrefunksjon) fikk 15 (2,1 %) forsøkspersoner som fikk edoksaban og 22 (3,1 %) forsøkspersoner som fikk warfarin tilbakefall av VTE [HR (95 % KI): 0,69 (0,36, 1,34)].

Det sekundære sammensatte endepunktet tilbakefall av VTE og mortalitet uavhengig av årsak forekom hos 138 forsøkspersoner (3,4 %) i edoksabangruppen og 158 forsøkspersoner (3,9 %) i warfaringruppen [HR (95 % KI): 0,87 (0,70, 1,10)].

Resultatene for mortalitet uavhengig av årsak (bekreftede dødsfall) i Hokusai-VTE var 136 (3,3 %) for forsøkspersoner som fikk edoksaban 60 mg (30 mg doseredusert) og 130 (3,2 %) for warfarin.

I en forhåndsdefinert undergruppeanalyse av LE-forsøkspersoner ble 447 (30,6 %) og 483 (32,2 %) av forsøkspersonene behandlet med henholdsvis edoksaban og warfarin identifisert med LE og N-terminalt pro-B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) \geq 500 pg/ml. Det primære effektendepunktet oppsto hos 14 (3,1 %) og 30 (6,2 %) av forsøkspersonene som fikk henholdsvis edoksaban og warfarin [HR (95 % KI): 0,50 (0,26, 0,94)].

Effektresultatene for forhåndsdefinerte store undergrupper (med påkrevd dosereduksjon), inkludert alder, kroppsvekt, kjønn og nyrefunksjon, var sammenfallende med de primære effektresultatene for samlet studiepopulasjon.

Det primære sikkerhetsendepunktet var klinisk relevant blødning (alvorlig eller klinisk relevant, ikke alvorlig).

Tabell 11 oppsummerer bekreftede blødningshendelser for sikkerhetsanalysesettet i behandlingsperioden.

Det var en signifikant risikoreduksjon i edoksabangruppen sammenlignet med warfarin for det primære sikkerhetsendepunktet klinisk relevant blødning, sammensatt av alvorlig blødning og klinisk relevant, ikke alvorlig (CRNM) blødning, som forekom hos 349 av 4118 forsøkspersoner (8,5 %) i

edoksabangruppen og hos 423 av 4122 forsøkspersoner (10,3 %) i warfaringruppen [HR (95 % KI): 0,81 (0,71, 0,94), p = 0,004 for superioritet].

Tabell 11: Blødningshendelser i Hokusai-VTE-studien - sikkerhetsanalyse i behandlingsperioden^a

	Edoksaban 60 mg (30 mg doseredusert) (N = 4118)	Warfarin (N = 4122)
Klinisk relevant blødning (Alvorlig og CRNM),^b n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % KI)	0,81 (0,71, 0,94)	
p-verdi	0,004 (for superioritet)	
Alvorlig blødning n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95 % KI)	0,84 (0,59, 1,21)	
ICH fatal	0	6 (0,1)
ICH ikke-fatal	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM-blødning		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % KI)	0,80 (0,68, 0,93)	
Alle blødninger		
n	895 (21,7)	1056 (25,6)
HR (95 % KI)	0,82 (0,75, 0,90)	

Forkortelser: ICH = intrakraniell blødning, HR = risikoforhold vs. warfarin, KI = konfidensintervall, N = antall forsøkspersoner i sikkerhetspopulasjon, n = antall hendelser, CRNM = klinisk relevant, ikke alvorlig

^a Behandlingsperiode: tid fra første dose studielegemiddel til siste dose pluss 3 dager.

^b Primært sikkerhetsendepunkt: klinisk relevant blødning (sammensatt av alvorlig og klinisk relevant, ikke alvorlig blødning).

For forsøkspersoner som fikk dosen redusert til 30 mg i Hokusai-VTE-studien for kroppsvekt ≤ 60 kg, moderat nedsatt nyrefunksjon eller samtidig bruk av P-gp-hemmere, viste undergruppeanalyser at 58 (7,9 %) forsøkspersoner som fikk edoksaban 30 mg doseredusert og 92 (12,8 %) forsøkspersoner som fikk warfarin fikk en alvorlig blødnings- eller CRNM-hendelse [HR (95 %): 0,62 (0,44, 0,86)].

I Hokusai-VTE-studien var HR (95 % KI) 1,00 (0,85, 1,18) for generelt klinisk utfall (tilbakefall av VTE, alvorlig blødning eller mortalitet uavhengig av årsak, mITT-populasjon, samlet studieperiode) når edoksaban ble sammenlignet med warfarin.

Forebygging av slag og systemisk emboli hos NVAF-pasienter med høy CrCl (CrCl > 100 ml/minutt)

I en dedikert, randomisert, dobbeltblindet studie (E314) med 607 NVAF-pasienter med høy CrCl (CrCl > 100 ml/minutt målt med Cockcroft-Gault-formel) var det primære målet å evaluere farmakokinetikk/farmakodynamikk ved et regime med edoksaban 60 mg én gang daglig mot 75 mg én gang daglig. I tillegg til det primære farmakokinetikk/farmakodynamikkendepunktet omfattet studien evaluering av de kliniske endepunktene slag og blødning over en 12 måneders behandlingsperiode.

En edoksabandose på 75 mg én gang daglig i undergruppen med høy CrCl (> 100 ml/minutt) ga som anslått ~25 % økning i eksponering sammenlignet med en edoksabandose på 60 mg én gang daglig.

Antall forsøkspersoner som opplevde det bekreftede effektendepunktet sammensatt av slag, transitorisk iskemisk anfall (TIA) og systemiske embolikompikasjoner (SEE) var begrenset, og

omfattet 2 slagtilfeller i gruppen med edoksaban 60 mg (0,7 %, 95 % KI: 0,1 % til 2,4 %) og 3 slagtilfeller i gruppen med edoksaban 75 mg (1 %, 95 % KI: 0,2 % til 2,9 %).

Bekreftede alvorlige blødningshendelser forekom hos 2 (0,7 %, 95 % KI: 0,1 % til 2,4 %) forsøkspersoner i gruppen med edoksaban 60 mg sammenlignet med 3 (1,0 %, 95 % KI: 0,2 % til 2,9 %) forsøkspersoner i gruppen med edoksaban 75 mg. Av de 2 alvorlige blødningene i gruppen med edoksaban 60 mg, var én i et kritisk område/organ (intraokulært) og den andre var en intramuskulær blødning. Av de 3 alvorlige blødningene i gruppen med edoksaban 75 mg, var to i et kritisk område/organ (intracerebralt, 1 fatalt utfall) og én var en øvre gastrointestinal (GI)-blødning (livstruende). Det var også 9 (3 %) klinisk relevante, ikke alvorlige (CRNM) blødninger i gruppen med edoksaban 60 mg og 7 (2,3 %) CRNM-blødninger i gruppen med edoksaban 75 mg.

I tillegg til den kliniske studien E314 er det utført en prospektiv, multinasjonal, multisenter, observasjonsstudie etter markedsføring (ETNA-AF) i 10 europeiske land, som har inkludert 13 980 forsøkspersoner. I denne populasjonen hadde 1826 CrCl > 100 ml/minutt og fikk edoksaban 60 mg i henhold til doseringskriteriene beskrevet i preparatomtalen. Årlig forekomst av endepunktet sammensatt av iskemisk slag og systemisk emboli var 0,39 %, og alvorlige blødningshendelser forekom hos 0,73 %/år.

Gitt de samlede data fra ENGAGE AF, E314 og ETNA-AF forventes det at pasienter med NVAF og høy CrCl som behandles med edoksaban 60 mg vil ha en årlig forekomst av iskemisk slag eller systemisk emboli \leq 1 %. Økning av dosen til over 60 mg hos NVAF-pasienter med høy CrCl (> 100 ml/minutt) forventes ikke å gi mer beskyttelse mot slag, og kan være forbundet med økte bivirkninger. Derfor anbefales et regime med edoksaban 60 mg én gang daglig til disse pasientene etter en grundig vurdering av individuell tromboemboli- og blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

Pasienter som gjennomgår elektrokonvertering

En multisenter, prospektiv, randomisert, åpen studie med blindet evaluering av endepunkt (ENSURE-AF) ble utført med 2199 randomiserte forsøkspersoner (naïve overfor eller forhåndsbehandlet med perorale antikoagulantia) med NVAF og planlagt elektrokonvertering for å sammenligne edoksaban 60 mg én gang daglig med enoksaparin/warfarin for å opprettholde en terapeutisk INR på 2,0–3,0 (randomisert 1:1), gjennomsnittlig TTR på warfarin var 70,8 %. I alt 2149 forsøkspersoner ble behandlet med enten edoksaban (N = 1067) eller enoksaparin/warfarin (N = 1082). Forsøkspersonene i behandlingsgruppen med edoksaban fikk 30 mg én gang daglig dersom én eller flere av følgende kliniske faktorer var tilstede: moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30–50 ml/minutt), lav kroppsvekt (\leq 60 kg) eller samtidig bruk av spesifikke P-gp-hemmere. De fleste forsøkspersonene i gruppene med edoksaban og warfarin fikk gjennomført elektrokonvertering (henholdsvis 83,7 % og 78,9 %) eller ble autokonvertert (henholdsvis 6,6 % og 8,6 %). TEE-veiledet (innen 3 dager etter oppstart) eller konvensjonell elektrokonvertering (minst 21 dagers forbehandling) ble anvendt. Forsøkspersonene fortsatte med behandlingen i 28 dager etter elektrokonvertering.

Det primære effektresultatet besto av en sammensetning av alle slag, SEE, hjerteinfarkt og CV-mortalitet. I alt 5 (0,5 %, 95 % KI 0,15–1,06 %) hendelser oppsto hos forsøkspersoner i edoksabangruppen (N = 1095) og 11 (1,0 %, 95 % KI 0,50–1,78 %) hendelser i warfaringruppen (N = 1104), odds ratio (OR) 0,46 (95 % KI 0,12–1,43), ITT-analysesett for total studieperiode med gjennomsnittlig varighet på 66 dager.

Det primære sikkerhetsresultatet var sammensatt av alvorlige og CRNM-blødninger. I alt 16 (1,5 %, 95 % KI 0,86–2,42 %) hendelser oppsto hos forsøkspersoner i edoksabangruppen (N = 1067) og 11 (1,0 %, 95 % KI 0,51–1,81 %) hendelser i warfaringruppen (N = 1082), OR 1,48 (95 % KI 0,64–3,55), sikkerhetsanalysesett i behandlingsperioden.

Denne utredende studien viste lav forekomst av alvorlige og CRNM-blødninger og tromboemboli i de to behandlingsgruppene i forbindelse med elektrokonvertering.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med edoksaban i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved forebygging av arteriell trombose, behandling av tromboemboli og forebygging av tromboemboli (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Edoksaban absorberes med maksimal plasmakonsentrasjon innen 1–2 timer. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 62 %. Mat øker maksimal eksponering i varierende grad, men har minimal effekt på total eksponering. Edoksaban ble gitt med eller uten mat i studiene ENGAGE AF-TIMI 48 og Hokusai-VTE. Edoksaban har dårlig oppløselighet ved pH 6,0 eller høyere. Samtidig inntak av protonpumpehemmere hadde ingen relevant effekt på edoksabaneksponeringen.

I en studie med 30 friske forsøkspersoner var både gjennomsnittlige AUC- og C_{max} -verdier for 60 mg edoksaban gitt som en knust tablett oralt blandet med eplemos eller via magesonde suspendert i vann, bioekvivalent med en intakt tablett. Gitt den forutsigbare, doseproporsjonale farmakokinetiske profilen til edoksaban, er det sannsynlig at biotilgjengelighetsresultatene fra denne studien også gjelder for lavere edoksabandoser.

Distribusjon

Distribusjonen har to faser. Distribusjonsvolumet er 107 (19,9) l, gjennomsnitt (SD). *In vitro* plasmaproteinbinding er ca. 55 %. Det er ingen klinisk relevant akkumulering av edoksaban (akkumuleringsforhold 1,14) ved dosering én gang daglig. Steady state-konsentrasjon oppnås innen 3 dager.

Biotransformasjon

Uendret edoksaban er hovedformen i plasma. Edoksaban metaboliseres ved hydrolyse (mediert av karboksylesterase 1), konjugering eller oksidering via CYP3A4/5 (< 10 %). Edoksaban har tre aktive metabolitter, hovedmetabolitten (M-4) som dannes ved hydrolyse, er aktiv og når under 10 % av modersubstansens eksponering hos friske forsøkspersoner. Eksponering av andre metabolitter er under 5 %. Edoksaban er et substrat for efflukstransportøren P-gp, men ikke et substrat for opptakstransportører som organisk aniontransportørpolypeptid OATP1B1, organisk aniontransportør OAT1 eller OAT3 eller organisk kationtransportør OCT2. Den aktive metabolitten er et substrat for OATP1B1.

Eliminasjon

Hos friske forsøkspersoner anslås totalclearance til 22 (\pm 3) l/time, hvorav 50 % er nyreclearance (11 l/time). Nyreclearance tilsvarer ca. 35 % av administrert dose. Resterende clearance foregår ved metabolisme og galle-/tarmutskillelse. $t_{1/2}$ for oral administrasjon er 10–14 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Edoksaban viser omtrent doseproporsjonal farmakokinetikk for doser på 15 mg til 60 mg hos friske forsøkspersoner.

Spesielle populasjoner

Eldre

Når nyrefunksjon og kroppsvekt ble tatt hensyn til, hadde alder ingen ytterligere klinisk signifikant effekt på edoksabans farmakokinetikk i en populasjonsfarmakokinetisk analyse av den avgjørende fase 3-studien ved NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Nedsatt nyrefunksjon

Plasma AUC hos forsøkspersoner med lett ($\text{CrCl} > 50\text{--}80$ ml/minutt), moderat ($\text{CrCl} 30\text{--}50$ ml/minutt) eller alvorlig ($\text{CrCl} < 30$ ml/minutt, men ikke i dialyse) nedsatt nyrefunksjon var økt med henholdsvis 32 %, 74 % og 72 % i forhold til forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon endres metabolittprofilen, og det dannes en større mengde av aktive metabolitter. Det er en lineær korrelasjon mellom edoksabans plasmakonsentrasjon og anti-FXa-aktivitet uavhengig av nyrefunksjon.

Forsøkspersoner med ESRD i peritonealdialyse hadde 93 % høyere totaleksponering sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Populasjonsfarmakokinetiske modeller indikerer at eksponeringen er omtrent doblet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCl} 15\text{--}29$ ml/minutt) i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon.

Tabell 12 nedenfor viser edoksabans anti-FXa-aktivitet etter CrCl -kategori for hver indikasjon.

Tabell 12: Edoksabans anti-FXa-aktivitet etter CrCl

Edoksabandose	CrCl (ml/minutt)	Edoksabans anti-FXa-aktivitet etter dosering (IE/ml) ¹	Edoksabans anti-FXa-aktivitet før dosering (IE/ml) ²
Median [2,5 – 97,5 %]			
Forebygging av slag og systemisk embolisme: NVAF			
30 mg én gang daglig	≥ 30 til ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg én gang daglig*	> 50 til ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	> 70 til ≤ 90	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	> 90 til ≤ 110	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	> 110 til ≤ 130	3,16 [0,28 – 6,71]	0,41 [0,15 – 1,51]
	> 130	2,76 [0,12 – 6,10]	0,45 [0,00 – 3,10]
Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTE)			
30 mg én gang daglig	≥ 30 til ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg én gang daglig*	> 50 til ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	> 70 til ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	> 90 til ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	> 110 til ≤ 130	2,64 [0,13 – 5,57]	0,17 [0,00 – 1,86]
	> 130	2,39 [0,10 – 4,92]	0,13 [0,00 – 2,43]

*Dosereduksjon til 30 mg ved lav kroppsvekt ≤ 60 kg eller spesifikke samtidige P-gp-hemmere

¹ Etter dosering tilsvarer C_{max} (prøver etter dosering ble tatt 1–3 timer etter administrering av edoksaban)

² Før dosering tilsvarer C_{min}

Selv om behandling med edoksaban ikke krever rutinemessig overvåking, kan antikoagulasjonseffekten anslås med en kalibrert kvantitativ anti-FXa-test som kan være til hjelp i eksepsjonelle situasjoner hvor kunnskap om edoksabaneksponering kan gi informasjon til kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se også pkt. 4.4).

En 4 timers hemodialyseøkt reduserte total edoksabaneksponering med mindre enn 9 %.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon hadde tilsvarende farmakokinetikk og farmakodynamikk som sin matchede friske kontrollgruppe. Edoksaban har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Kjønn

Når kroppsvekt ble tatt hensyn til, hadde kjønn ingen ytterligere klinisk signifikant effekt på edoksabans farmakokinetikk i en populasjonsfarmakokinetisk analyse av fase 3-studien ved NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnisk opphav

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av ENGAGE AF-TIMI 48-studien var maksimal og total eksponering sammenlignbar hos asiatiske og ikke-asiatiske pasienter.

Kroppsvekt

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av ENGAGE AF-TIMI 48-studien ved NVAF var C_{\max} og AUC hos pasienter med median lav kroppsvikt (55 kg) økt med henholdsvis 40 % og 13 %, sammenlignet med pasienter med median høy kroppsvikt (84 kg). I kliniske fase 3-studier (både NVAF- og VTE-indikasjon) fikk pasienter med kroppsvikt ≤ 60 kg en 50 % edoksabandosereduksjon og fikk tilsvarende effekt og mindre blødninger sammenlignet med warfarin.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller fototoksisitet.

Reproduksjonstoksikologi

Edoksaban medførte vaginalblødning ved høyere doser hos rotter og kaniner, men påvirket ikke reproduksjonsevnen hos voksne rotter.

Det ble ikke observert påvirkning av fertilitet hos hann- eller hunnrotter.

I reproduksjonsstudier hos dyr var det økt insidens av galleblæreavvik hos kanin ved en dosering på 200 mg/kg, hvilket er ca. 65 ganger maksimal anbefalt human dose (MRHD) på 60 mg/døgn basert på total kroppsoverflate i mg/m^2 . Økte postimplantasjonstap forekom hos rotter ved 300 mg/kg/døgn (ca. 49 ganger MRHD) og kaniner ved 200 mg/kg/døgn (ca. 65 ganger MRHD).

Edoksaban ble utskilt i melk hos diegivende rotter.

Evaluering av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Virkestoffet edoksabantosilat forblir i miljøet (for instruksjoner om destruksjon, se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E421)
Pregelatinisert stivelse
Krysspovidon (E1202)
Hydroksypropylcellulose (E463)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)
Makrogol (8000)

Titandioksid (E171)
Talkum (E553b)
Karnaubavoks

Roteas 15 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)

Roteas 30 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid, rødt (E172)

Roteas 60 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Roteas 15 mg filmdrasjerte tabletter

PVC/aluminium-blisterpakninger i esker med 10 filmdrasjerte tabletter.
Perforerte PVC/aluminium-endoseblisterpakninger i esker med 10 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Roteas 30 mg filmdrasjerte tabletter

PVC/aluminium-blisterpakninger i esker med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdrasjerte tabletter.
Perforerte PVC/aluminium-endoseblisterpakninger i esker med 10 x 1, 50 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.
HDPE-flasker med skrukork av polypropylen og som inneholder 90 filmdrasjerte tabletter.

Roteas 60 mg filmdrasjerte tabletter

PVC/aluminium-blisterpakninger i esker med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdrasjerte tabletter.
Perforerte PVC/aluminium-endoseblisterpakninger i esker med 10 x 1, 50 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.
HDPE-flasker med skrukork av polypropylen og som inneholder 90 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Roteas 15 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg filmdrasjerte tablett

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

Roteas 60 mg filmdrasjerte tablett

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. april 2017

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Roteas i det enkelte medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innhold og format av opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og eventuelle andre aspekter ved programmet, med nasjonal kompetent myndighet.

Hensikten med opplæringsprogrammet er å redusere risikoen for alvorlige blødninger hos pasienter som behandles med Roteas ved å sørge for at foreskrivende leger er oppmerksomme og gi veiledning om hensiktsmessig utvelgelse av pasienter, korrekt dosering samt risikohåndtering. Programmet skal også sørge for at helsepersonell som har til hensikt å foreskrive Roteas kjenner til pasientkortet, og at kortet skal gis til og gjennomgås med alle pasienter som behandles med Roteas.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland hvor Roteas markedsføres, sørge for at alt helsepersonell som forventes å bruke Roteas får følgende opplæringsmaterieill:

- Preparatomtalen
- Forskrivningsveiledning for helsepersonell
- Pasientkort

Forskrivningsveiledningen for helsepersonell skal inneholde følgende hovedmomenter:

- Relevant informasjon om blødningsrisikoen
- Opplysninger om populasjonen med potensielt høyere blødningsrisiko
- Kontraindikasjoner
- Anbefalinger for dosejustering hos risikopopulasjoner, inkludert pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, lav kroppsvekt eller samtidig bruk av visse P-gp-hemmere
- Veiledning om bytte fra eller til behandling med Roteas
- Veiledning om kirurgi eller invasive prosedyrer og midlertidig seponering
- Håndtering av overdoserings situasjoner og blødninger
- Bruk av koagulasjonstester og tolkning av disse
- At alle pasienter skal få et pasientkort og få veiledning om:
 - Tegn og symptomer på blødninger og når de skal oppsøke legehjelp
 - Viktigheten av behandlings-compliance
 - Behovet for alltid å ha pasientkortet med seg
 - Behovet for å informere helsepersonell om at de bruker Roteas dersom de får behov for kirurgi eller en invasiv prosedyre

Pasientkortet skal inneholde følgende sikkerhetsrelaterte hovedmomenter:

- Tegn og symptomer på blødninger og når de skal oppsøke legehjelp
- Viktigheten av behandlings-compliance
- Behovet for alltid å ha pasientkortet med seg
- Behovet for å informere helsepersonell om at de bruker Roteas dersom de får behov for kirurgi eller en invasiv prosedyre

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE FOR 15 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Roteas 15 mg tabletter, filmdrasjerte
edoksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg edoksaban (som tosilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter
10 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Roteas 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER MED 10 TABLETTER, FILMDRASJERTE FOR 15 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Roteas 15 mg tabletter, filmdrasjerte
edoksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ENDOSEBLISTER MED 10 X 1 TABLETTER, FILMDRASJERTE FOR 15 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Roteas 15 mg tabletter, filmdrasjerte
edoksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE FOR 30 MG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Roteas 30 mg tabletter, filmdrasjerte
edoksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg edoksaban (som tosilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1152/003	10 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1152/004	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1152/005	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1152/006	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1152/007	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1152/008	60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1152/009	84 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1152/0010	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1152/0011	98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1152/0012	100 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1152/0013	10 x 1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1152/0014	50 x 1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1152/0015	100 x 1 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Roteas 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER MED 10 TABLETTER, FILMDRASJERTE FOR 30 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Roteas 30 mg tabletter, filmdrasjerte
edoksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER MED 14 TABLETTER, FILMDRASJERTE FOR 30 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Roteas 30 mg tabletter, filmdrasjerte
edoksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ENDOSEBLISTER MED 10 X 1 TABLETTER, FILMDRASJERTE FOR 30 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Roteas 30 mg tabletter, filmdrasjerte
edoksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERESKE OG ETIKETT FOR HDPE-FLASKE FOR 30 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Roteas 30 mg tabletter, filmdrasjerte
edoksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg edoksaban (som tosilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Legemiddel underlagt reseptplikt (gjelder kun for flaskeetikett)

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Roteas 30 mg (gjelder kun for yttereske, gjelder ikke for flaskeetikett)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet (gjelder kun for yttereske, gjelder ikke for flaskeetikett)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC (gjelder kun for yttereske, gjelder ikke for flaskeetikett)
SN (gjelder kun for yttereske, gjelder ikke for flaskeetikett)
NN (gjelder kun for yttereske, gjelder ikke for flaskeetikett)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE FOR 60 MG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Roteas 60 mg tabletter, filmdrasjerte
edoksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg edoksaban (som tosilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Roteas 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER MED 10 TABLETTER, FILMDRASJERTE FOR 60 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Roteas 60 mg tabletter, filmdrasjerte
edoksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER MED 14 TABLETTER, FILMDRASJERTE FOR 60 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Roteas 60 mg tabletter, filmdrasjerte
edoksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ENDOSEBLISTER MED 10 X 1 TABLETTER, FILMDRASJERTE FOR 60 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Roteas 60 mg tabletter, filmdrasjerte
edoksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Berlin-Chemie (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERESKE OG ETIKETT FOR HDPE-FLASKE FOR 60 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Roteas 60 mg tabletter, filmdrasjerte
edoksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg edoksaban (som tosilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Legemiddel underlagt reseptplikt (gjelder kun for flaskeetikett)

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Roteas 60 mg (gjelder kun for yttereske, gjelder ikke for flaskeetikett)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet (gjelder kun for yttereske, gjelder ikke for flaskeetikett)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC (gjelder kun for yttereske, gjelder ikke for flaskeetikett)
SN (gjelder kun for yttereske, gjelder ikke for flaskeetikett)
NN (gjelder kun for yttereske, gjelder ikke for flaskeetikett)

PASIENTKORT

PASIENTKORT

Roteas

filmdrasjerte tabletter
edoksaban

Ha alltid med deg dette kortet.

Vis det til helsepersonell, farmasøyt, lege eller tannlege, før medisinske behandlinger eller prosedyrer.

PASIENTINFORMASJON

Pasientnavn:

Fødselsdato:

I en akuttsituasjon, vennligst kontakt:

Navn:

Telefonnummer:

BEHANDLINGSINFORMASJON

(Fylles ut av legen)

Roteas har blitt forskrevet i en dose én gang daglig på: mg

Startet den: / (mm/åå)

Blodtype:

Andre legemidler/tilstander:

FORSKRIVNINGSPASIENTINFORMASJON

For mer informasjon eller i en akuttsituasjon, vennligst kontakt:

Legens navn:

Telefonnummer, stempel:

Legens signatur:

INFORMASJON TIL HELSEPERSONELL

- Roteas er en oral antikoagulant faktor Xa-hemmer.
- Ved behov for en invasiv prosedyre skal Roteas seponeres minst 24 timer på forhånd, og det skal utvises nødvendig forsiktighet.
- Roteas kan øke blødningsrisikoen. Seponer behandlingen umiddelbart ved klinisk signifikant blødning.

- Koagulasjonstester som internasjonal normalisert ratio (INR), protrombintid (PT) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), er ikke anvendelige mål for effekten av Roteas. En kalibrert anti-faktor Xa-test kan imidlertid gi informasjon til kliniske beslutninger.

Se preparatomtale (PO) for mer informasjon.

Berlin-Chemie [LOGO]

OM BEHANDLINGEN DIN

Du har fått forskrevet Roteas, et antikoagulasjonsmiddel, som fortynner blodet og bidrar til å forebygge at du får blodpropper. Det er viktig at du tar legemiddelet ditt nøyaktig slik legen din har fortalt deg.

- Dersom du har glemt en dose, ta den umiddelbart og fortsett påfølgende dag som vanlig – ikke ta det doble av forskrevet dose på én dag.
- Ikke begynn å bruke andre legemidler (inkludert reseptfrie) uten å rådføre deg med legen din.
- Ikke slutt å ta Roteas uten å rådføre deg med legen din da dette kan øke risikoen for å få en blodpropp.
- Les pakningsvedlegget som ligger i hver pakning med Roteas.

NÅR DU SKAL OPPSØKE LEGEHJELP

BLØDNINGSRISIKO

Å bruke et antikoagulasjonslegemiddel som Roteas kan øke blødningsrisikoen din. Det er derfor viktig å være oppmerksom på mulige tegn og symptomer på blødning, og kontakte legen din **umiddelbart** dersom du får noe av følgende:

- Blåmerker eller blødning under huden
- Blod i urinen
- Opphosting av blod
- Oppkast av blod eller noe som ser ut som malt kaffe
- Neseblødning eller kutt som bruker lang tid på å stoppe å blø
- Tjærefarget avføring
- Svimmelhet eller plutselig hodepine
- Uforklarlig tretthet
- Unormal skjedeblødning, inkludert kraftigere eller forlenget menstruasjon

Snakk med legen din dersom du opplever noen uvanlige symptomer.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Roteas 15 mg filmdrasjerte tablett
Roteas 30 mg filmdrasjerte tablett
Roteas 60 mg filmdrasjerte tablett
edoksaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Roteas er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Roteas
3. Hvordan du bruker Roteas
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Roteas
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Roteas er og hva det brukes mot

Roteas inneholder virkestoffet edoksaban og tilhører gruppen legemidler som kalles antikoagulantia. Dette legemidlet bidrar til å hindre at blodpropper dannes. Det virker ved å blokkere aktiviteten til faktor Xa, som er en viktig faktor i dannelsen av blodpropp.

Roteas brukes hos voksne for å:

- **forebygge blodpropp i hjernen (slag) og andre blodårer i kroppen** dersom de har en form for uregelmessig hjerterytme som kalles ikke-valvulær atrieflimmer og minst én ytterligere risikofaktor, slik som hjertesvikt, tidligere hjerneslag eller høyt blodtrykk;
- **behandle blodpropper i blodårene i bena (dyp venetrombose) og i blodårene i lungene (lungeemboli)**, og for å **forebygge at blodpropper kommer tilbake** i blodårene i ben og/eller lunger.

2. Hva du må vite før du bruker Roteas

Bruk ikke Roteas dersom

- du er allergisk overfor edoksaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har en aktiv blødning
- du har en sykdom eller en tilstand som gir økt risiko for alvorlig blødning (f.eks. magesår, skade eller blødning i hjernen, eller nylig har vært operert i hjernen eller øynene)
- du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, rivaroksaban, apixaban eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde slangen åpen
- du har en leversykdom som fører til økt blødningsrisiko
- du har ukontrollert, høyt blodtrykk
- du er gravid eller ammer

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Roteas,

- dersom du har økt blødningsrisiko, som kan være tilfellet dersom du har noen av følgende tilstander:
 - terminal nyresykdom eller dersom du går til dialyse
 - alvorlig leversykdom
 - blødningsforstyrrelser
 - et problem med blodårene bakerst i øynene (retinopati)
 - nylig blødning i hjernen (intrakraniell eller intracerebral blødning)
 - problemer med blodårene i hjernen eller ryggraden
- dersom du har en mekanisk hjerteklaff

Roteas 15 mg skal kun brukes ved bytte fra Roteas 30 mg til en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin) (se avsnitt 3. Hvordan du bruker Roteas).

Vis forsiktighet ved bruk av Roteas

- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen din om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen.

Hvis du har behov for en operasjon:

- er det svært viktig at du tar Roteas før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg. Hvis mulig bør man slutte med Roteas minst 24 timer før en operasjon. Legen vil bestemme når du skal begynne igjen med Roteas. I en akutsituasjon vil legen være med å bestemme hva som skal gjøres med hensyn til Roteas.

Barn og ungdom

Roteas er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år. Det er ingen informasjon om bruk hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Roteas

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dersom du bruker noe av følgende:

- visse legemidler mot soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol)
- legemidler til behandling av unormal hjerterytme (f.eks. dronedaron, kinidin, verapamil)
- andre legemidler som skal redusere blodlevring (f.eks. heparin, klopidogrel og vitamin K-antagonister, som warfarin, acenokumarol, fenprokumon, dabigatran, rivaroksaban, apixaban)

- antibiotika (f.eks. erytromycin)
- legemidler som forebygger organavstøtning etter transplantasjon (f.eks. ciklosporin)
- betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. naproksen eller acetylsalisylsyre)
- antidepressive legemidler kalt selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer)

Dersom noe av det som er nevnt ovenfor gjelder deg, snakk med lege før du bruker Roteas, da disse legemidlene kan øke virkningen av Roteas og sjansen for uønskede blødninger. Legen vil bestemme om du skal behandles med Roteas og om du trenger oppfølging.

Dersom du bruker noe av følgende:

- visse legemidler til behandling av epilepsi (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
- prikkperikum, et naturlegemiddel som brukes mot angst og lett depresjon
- rifampicin, et antibiotisk legemiddel

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Roteas, fordi effekten av Roteas kan bli redusert. Legen vil bestemme om du skal behandles med Roteas og om du trenger oppfølging.

Graviditet og amming

Bruk ikke Roteas dersom du er gravid eller ammer. Bruk sikker prevensjon mens du tar Roteas dersom det er mulighet for at du kan bli gravid. Dersom du blir gravid mens du bruker Roteas, skal du umiddelbart informere legen din, som bestemmer hvordan du skal behandles.

Kjøring og bruk av maskiner

Roteas har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Roteas

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen er én **60 mg** tablett én gang daglig dersom

- **du har nedsatt nyrefunksjon**, kan legen redusere dosen til én **30 mg** tablett én gang daglig.
- **kroppsvekten din er 60 kg eller mindre**, er anbefalt dose én **30 mg** tablett én gang daglig.
- **legen har forskrevet legemidler kjent som P-gp-hemmere**: ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol, er anbefalt dose én **30 mg** tablett én gang daglig.

Hvordan tablettene skal tas

Svelg tablettene, fortrinnsvis med vann.

Roteas kan tas med eller uten mat.

Snakk med legen om andre måter å ta Roteas på dersom du har problemer med å svelge tablettene hel. Tablettene kan knuses og blandes med vann eller eplemos rett før du tar den. Dersom det er nødvendig, kan legen gi deg den knuste tablettene gjennom en magesonde.

Legen kan endre din antikoagulasjonsbehandling som følger:

Bytte fra vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin) til Roteas

Slutt med vitamin K-antagonisten (f.eks. warfarin). Legen må foreta blodmålinger og vil fortelle deg når du skal begynne med Roteas.

Bytte fra annen oral antikoagulant enn vitamin K-antagonist (dabigatran, rivaroksaban eller apixaban) til Roteas

Slutt med legemidlet du bruker (f.eks. dabigatran, rivaroksaban eller apixaban), og begynn med Roteas på tidspunktet for neste planlagte dose.

Bytte fra parenteral antikoagulant (f.eks. heparin) til Roteas

Slutt med parenteral antikoagulant (f.eks. heparin), og begynn med Roteas på tidspunktet for neste planlagte antikoagulantdose.

Bytte fra Roteas til vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin)

Dersom du bruker 60 mg Roteas:

Legen vil be deg redusere dosen av Roteas til én 30 mg tablett én gang daglig som skal tas sammen med en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin). Legen må foreta blodmålinger og vil fortelle deg når du skal slutte med Roteas.

Dersom du bruker 30 mg (doseredusert) Roteas:

Legen vil be deg redusere dosen av Roteas til én 15 mg tablett én gang daglig som skal tas sammen med en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin). Legen må foreta blodmålinger og vil fortelle deg når du skal slutte med Roteas.

Bytte fra Roteas til annen oral antikoagulant enn vitamin K-antagonist (dabigatran, rivaroksaban eller apixaban)

Slutt med Roteas, og begynn med den andre antikoagulanten (f.eks. dabigatran, rivaroksaban eller apixaban) på tidspunktet for neste planlagte dose av Roteas.

Bytte fra Roteas til parenteral antikoagulant (f.eks. heparin)

Slutt med Roteas, og begynn med parenteral antikoagulant (f.eks. heparin) på tidspunktet for neste planlagte dose av Roteas.

Pasienter som gjennomgår elektrokonvertering:

Dersom den unormale hjerterytmen din må gjenopprettes til en normal rytme ved en prosedyre som kalles elektrokonvertering, skal du ta Roteas på de tidspunktene legen sier til deg for å forhindre dannelse av blodpropper i hjernen og andre blodkar i kroppen.

Dersom du tar for mye av Roteas

Snakk med legen din umiddelbart dersom du har tatt for mange Roteastabletter.

Dersom du tar mer Roteas enn anbefalt, kan du få økt blødningsrisiko.

Dersom du har glemt å ta Roteas

Du skal ta tablettene umiddelbart og deretter fortsette påfølgende dag med én tablett én gang daglig som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose samme dag som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Roteas

Avbryt ikke behandling med Roteas uten å rådføre deg med legen din først, da Roteas behandler og forebygger alvorlige tilstander.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som andre tilsvarende legemidler (legemidler som reduserer blodlevring), kan Roteas medføre blødninger som kan være livstruende. I noen tilfeller oppdages ikke blødningen.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får en blødning som ikke stopper av seg selv, eller dersom du får tegn på blødning (uttalt svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse).

Legen kan bestemme at du skal følges opp tettere eller bytte legemiddel.

Liste med mulige bivirkninger:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- magesmerter
- unormale blodprøver for leverfunksjon
- blødning fra huden eller under huden
- blodmangel (anemi, lavt nivå av røde blodceller)
- blødning fra nesen
- blødning fra skjeden
- utslett
- blødning fra tarmene
- blødning fra munnen og/eller svelget
- blod i urinen
- blødning etter en skade (stikkskade)
- blødning i magen
- svimmelhet
- kvalme
- hodepine
- kløe

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- blødning i øynene
- blødning fra et operasjonssår etter en operasjon
- blod i opphostet spytt
- blødning i hjernen
- andre typer blødninger
- redusert antall blodplater (som kan påvirke blodlevringen)
- allergisk reaksjon
- elveblest

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- blødning i musklene
- blødning i leddene
- blødning i buken
- blødning i hjertet
- blødning innenfor hodeskallen
- blødning etter en kirurgisk prosedyre
- allergisk sjokk
- hevelse et sted på kroppen som følge av allergisk reaksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Roteas

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hver blisterpakning eller flaske etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Roteas

- Virkestoff er edoksaban (som tosilat).

Roteas 15 mg filmdrasjerte tablett

1 tablett inneholder 15 mg edoksaban (som tosilat).

Roteas 30 mg filmdrasjerte tablett

1 tablett inneholder 30 mg edoksaban (som tosilat).

Roteas 60 mg filmdrasjerte tablett

1 tablett inneholder 60 mg edoksaban (som tosilat).

- Andre innholdsstoffer er:

Roteas 15 mg filmdrasjerte tablett

Tablettkjerne: mannitol (E421), pregelatinisert stivelse, krysspovidon (E1202), hydroksypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E470b).

Filmdrasjering: hypromellose (E464), makrogol (8000), titandioksid (E171), talkum (E553b), karnaubavoks, rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172).

Roteas 30 mg filmdrasjerte tablett

Tablettkjerne: mannitol (E421), pregelatinisert stivelse, krysspovidon (E1202), hydroksypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E470b).

Filmdrasjering: hypromellose (E464), makrogol (8000), titandioksid (E171), talkum (E553b), karnaubavoks, rødt jernoksid (E172).

Roteas 60 mg filmdrasjerte tablett

Tablettkjerne: mannitol (E421), pregelatinisert stivelse, krysspovidon (E1202), hydroksypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E470b).

Filmdrasjering: hypromellose (E464), makrogol (8000), titandioksid (E171), talkum (E553b), karnaubavoks, gult jernoksid (E172).

Hvordan Roteas ser ut og innholdet i pakningen

Roteas 15 mg filmdrasjerte tablett er oransje, runde (6,7 mm diameter) og preget med "DSC L15" på den ene siden.

De leveres i blisterpakninger i esker med 10 filmdrasjerte tablett eller endose-blisterpakninger i esker med 10 x 1 filmdrasjerte tablett.

Roteas 30 mg filmdrasjerte tablett er rosa, runde (8,5 mm diameter) og preget med "DSC L30" på den ene siden.

De leveres i blisterpakninger i esker med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller endose-blisterpakninger i esker med 10 x 1, 50 x 1 eller 100 x 1 filmdrasjerte tabletter eller i flasker med 90 filmdrasjerte tabletter.

Roteas 60 mg filmdrasjerte tabletter er gule, runde (10,5 mm diameter) og preget med "DSC L60" på den ene siden.

De leveres i blisterpakninger i esker med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller endose-blisterpakninger i esker med 10 x 1, 50 x 1 eller 100 x 1 filmdrasjerte tabletter eller i flasker med 90 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

Tilvirker

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.