

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Roteas 15 mg filmdragerade tabletter
Roteas 30 mg filmdragerade tabletter
Roteas 60 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Roteas 15 mg filmdragerade tabletter

Varje 15 mg filmdragerad tablett innehåller 15 mg edoxaban (som tosilat).

Roteas 30 mg filmdragerade tabletter

Varje 30 mg filmdragerad tablett innehåller 30 mg edoxaban (som tosilat).

Roteas 60 mg filmdragerade tabletter

Varje 60 mg filmdragerad tablett innehåller 60 mg edoxaban (som tosilat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Roteas 15 mg filmdragerade tabletter

Orange, runda filmdragerade tabletter (6,7 mm i diameter) märkta med ”DSC L15”.

Roteas 30 mg filmdragerade tabletter

Rosa, runda filmdragerade tabletter (8,5 mm i diameter) märkta med ”DSC L30”.

Roteas 60 mg filmdragerade tabletter

Gula, runda filmdragerade tabletter (10,5 mm i diameter) märkta med ”DSC L60”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Roteas är avsett för profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAf) med en eller flera riskfaktorer, såsom kronisk hjärtsvikt, hypertoni, ålder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA).

Roteas är avsett för behandling av djup ventrombos (DVT) och lungembolism (LE), samt för profylax av recidiverande DVT och LE hos vuxna (se avsnitt 4.4 för hemodynamiskt instabila patienter med LE).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Profylax av stroke och systemisk embolism

Rekommenderad dos är 60 mg edoxaban en gång dagligen.

Långtidsbehandling med edoxaban hos patienter med NVAF rekommenderas.

Behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE)

Rekommenderad dos är 60 mg edoxaban en gång dagligen efter initial användning av parenteralt antikoagulans i minst 5 dagar (se avsnitt 5.1). Edoxaban och initialt parenteralt antikoagulans ska inte administreras samtidigt.

Behandlingstiden vid behandling av DVT och LE (venös tromboembolism, [VTE]), samt profylax av recidiverande VTE, ska anpassas individuellt efter att nyttan med behandlingen har vägts omsorgsfullt mot blödningsrisken (se avsnitt 4.4). Kort behandlingssduration (minst 3 månader) bör baseras på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången operation, trauma, immobilisering) och längre behandlingssduration bör baseras på permanenta riskfaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

För NVAF och VTE är den rekommenderade dosen 30 mg edoxaban en gång dagligen hos patienter med en eller flera av följande kliniska faktorer:

- måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] 15-50 ml/min)
- låg kroppsvikt ≤ 60 kg
- samtidig användning av följande P-glykoprotein (P-gp)-hämmare: ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol.

Tabell 1: Sammanfattning av dosering vid NVAF och VTE (DVT och LE)

Kortfattad doseringsguide		
Rekommenderad dos		60 mg edoxaban en gång dagligen
Dosrekommendation för patienter med en eller flera av följande kliniska faktorer:		
Nedsatt njurfunktion	Måttligt eller svårt (CrCl 15-50 ml/min)	30 mg edoxaban en gång dagligen
Låg kroppsvikt	≤ 60 kg	
P-gp-hämmare	Ciklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol	

Missad dos

Om en dos av edoxaban missas, ska dosen tas omedelbart och därefter fortsätter patienten följande dag med intag en gång dagligen enligt rekommendation. Patienten ska inte ta dubbel ordinerad dos samma dag för att kompensera för en glömd dos.

Byte till och från edoxaban

Det är viktigt med fortsatt antikoagulationsbehandling hos patienter med NVAF och VTE. Det kan finnas situationer som motiverar byte av antikoagulationsbehandling (tabell 2).

Tabell 2: Byte av antikoagulationsbehandling vid NVAF och VTE (DVT och LE)

Byte till edoxaban		
Från	Till	Rekommendation
K-vitaminantagonist (VKA)	Edoxaban	Avbryt behandlingen med VKA och påbörja behandling med edoxaban när den internationella normaliserade kvoten (INR) är $\leq 2,5$.
Andra orala antikoagulantia än VKA • dabigatran • rivaroxaban • apixaban	Edoxaban	Avbryt behandling med dabigatran, rivaroxaban eller apixaban och påbörja behandling med edoxaban vid tidpunkten för nästa dos av oralt antikoagulans (se avsnitt 5.1).
Parenterala antikoagulantia	Edoxaban	Dessa läkemedel ska inte ges samtidigt. Subkutant antikoagulans (dvs. lågmolekylärt heparin [LMWH], fondaparinux): avbryt behandlingen med subkutant antikoagulans och påbörja behandling med edoxaban vid tidpunkten för nästa planerade dos av subkutant antikoagulans.
		Intravenöst ofraktionerat heparin (UFH): avbryt infusionen och påbörja behandling med edoxaban 4 timmar senare.

Byte från edoxaban		
Från	Till	Rekommendation
Edoxaban	VKA	Det finns risk för otillräcklig antikoagulation under övergången från edoxaban till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation bör säkerställas under varje övergång till alternativt antikoagulans. <i>Oralt alternativ:</i> till patienter som för närvarande får en dos på 60 mg ges en dos av edoxaban på 30 mg en gång dagligen tillsammans med en lämplig VKA-dos. Till patienter som för närvarande får en dos på 30 mg (för en eller flera av följande kliniska faktorer: måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (CrCl 15-50 ml/min), låg kroppsvikt eller användning tillsammans med vissa P-gp-hämmare) ges en dos av edoxaban på 15 mg en gång dagligen tillsammans med en lämplig VKA-dos. Patienter ska inte ta en bolusdos av VKA. För att snabbt uppnå en stabil INR på 2 till 3 rekommenderas att hänsyn tas till underhållsdosen av VKA och om patienten tidigare tagit en VKA eller att en giltig INR-driven behandlingsalgoritm med VKA används i enlighet med lokal praxis. När en INR på $\geq 2,0$ har uppnåtts, ska behandling med edoxaban avbrytas. De flesta patienter (85 %) bör kunna uppnå en INR på $\geq 2,0$ inom 14 dagar med samtidig administrering av edoxaban och VKA. Efter 14 dagar rekommenderas att administreringen av edoxaban avbryts och VKA fortsätter att titreras för att uppnå en INR mellan 2 och 3. Under de första 14 dagarna med samtidig behandling rekommenderas att INR mäts minst 3 gånger precis före intag av den dagliga dosen av edoxaban för att minimera påverkan av edoxaban på INR-mätningar. Samtidig behandling med edoxaban och VKA kan öka INR efter edoxabandosen med upp till 46 %. <i>Parenteralt alternativ:</i> avbryt behandlingen med edoxaban och ge parenteralt antikoagulans och VKA vid tidpunkten för nästa planerade dos av edoxaban. När en stabil INR på $\geq 2,0$ uppnåtts, ska behandlingen med parenteralt antikoagulans avbrytas och behandling med VKA fortsätta.

Byte från edoxaban		
Från	Till	Rekommendation
Edoxaban	Andra orala antikoagulantia än VKA	Avbryt behandling med edoxaban och påbörja behandling med icke-VKA-antikoagulans vid tidpunkten för nästa planerade dos av edoxaban.
Edoxaban	Parenterala antikoagulantia	Dessa läkemedel ska inte ges samtidigt. Avbryt behandling med edoxaban och påbörja behandling med parenteralt antikoagulans vid tidpunkten för nästa planerade dos av edoxaban.

Särskilda populationer

Äldre population

Inga dosjusteringar behövs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Njurfunktionen bör bedömas hos alla patienter genom att man beräknar CrCl innan behandling med edoxaban påbörjas för att utesluta patienter med terminal njursjukdom (dvs. CrCl < 15 ml/min), för att använda korrekt dos av edoxaban hos patienter med CrCl 15–50 ml/min (30 mg en gång dagligen), hos patienter med CrCl > 50 ml/min (60 mg en gång dagligen) och vid övervägande av användning av edoxaban hos patienter med ökad CrCl (se avsnitt 4.4).

Njurfunktionen bör också bedömas om man misstänker en förändring av njurfunktionen under pågående behandling (t.ex. vid hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).

Den metod som användes för att beräkna njurfunktion (CrCl i ml/min) under den kliniska utvecklingen av edoxaban var Cockcroft-Gault. Formeln är som följer:

- För kreatinin i µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{ålder [år]}) \times \text{vikt [kg]} (\times 0,85 \text{ för kvinnor})}{\text{S-kreatinin [µmol/l]}}$$

- För kreatinin i mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{ålder [år]}) \times \text{vikt [kg]} (\times 0,85 \text{ för kvinnor})}{72 \times \text{S-kreatinin [mg/dl]}}$$

Denna metod rekommenderas vid bedömning av CrCl före och under behandling med edoxaban.

Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (CrCl >50-80 ml/min) är rekommenderad dos 60 mg edoxaban en gång dagligen.

Hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (CrCl >15-50 ml/min) är rekommenderad dos 30 mg edoxaban en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Hos patienter med terminal njursjukdom (ESRD) (CrCl <15 ml/min) eller patienter som får dialys rekommenderas inte användning av edoxaban (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Edoxaban är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte edoxaban (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion är rekommenderad dos 60 mg edoxaban en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Edoxaban bör användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Patienter med förhöjda leverenzymvärden (alaninaminotransferas [ALAT] eller aspartattransaminas [ASAT] $>2 \times$ övre normalgränsen [ULN]) eller totalt bilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN exkluderades i kliniska studier. Därför bör edoxaban användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2). Innan behandling med edoxaban påbörjas ska leverfunktionstester utföras.

Kroppsvikt

Hos patienter med en kroppsvikt på ≤ 60 kg är rekommenderad dos 30 mg edoxaban en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Kön

Inga dosjusteringar behövs (se avsnitt 5.2).

Samtidig användning av Roteas och P-glykoprotein (P-gp)-hämmare

Hos patienter som samtidigt tar Roteas och följande P-gp-hämmare: ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol, är rekommenderad dos 30 mg Roteas en gång dagligen (se avsnitt 4.5). Ingen dosreduktion behövs vid samtidig användning av amiodaron, kinidin eller verapamil (se avsnitt 4.5).

Användning av Roteas tillsammans med andra P-gp-hämmare inklusive HIV-proteashämmare har inte studerats.

Patienter som genomgår elkonvertering

Behandling med Roteas kan påbörjas eller fortsättas hos patienter som kan behöva elkonvertering. För TEE-ledd (transesofagealt ekokardiogram) elkonvertering hos patienter som inte tidigare har behandlats med antikoagulantia ska behandling med Roteas inledas minst **2 timmar** före elkonvertering för att säkerställa adekvat antikoagulation (se avsnitt 5.1 och 5.2). Elkonvertering ska utföras senast 12 timmar efter dosen med Roteas på behandlingsdagen.

För alla patienter som genomgår elkonvertering: innan elkonvertering ska man kontrollera att patienten har tagit Roteas enligt ordination. Beslut om inledande och varaktighet av behandlingen ska följa etablerade riktlinjer för behandling med antikoagulantia hos patienter som genomgår elkonvertering.

Pediatrisk population

Edoxaban rekommenderas inte för användning till barn och ungdomar från födseln upp till 18 års ålder med bekräftad VTE-händelse (LE och/eller DVT) eftersom effekten inte har fastställts. Tillgängliga data för VTE-patienter beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

För oral användning.

Edoxaban kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Om patienten inte kan svälja hela tabletter kan Roteas-tabletterna krossas och blandas med vatten eller äppelmos och tas peroralt omedelbart (se avsnitt 5.2).

Alternativt kan Roteas-tabletterna krossas och blandas upp med en liten mängd vatten och därefter omedelbart ges via nasogastrisk sond eller gastrisk näringssond, som därefter ska spolas igenom med vatten (se avsnitt 5.2). Krossade Roteas-tabletter är stabila i vatten och äppelmos i upp till 4 timmar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kliniskt signifikant, aktiv blödning.

Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk.

Organskada eller tillstånd som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyligen inträffade ulcerationer i mag-tarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyligen inträffade hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen inträffad intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.

Okontrollerad svår hypertoni.

Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex.

UFH, LMWH (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinux etc.), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, rivaroxaban, apixaban etc.), förutom vid byte av oral antikoagulationsbehandling under speciella omständigheter (se avsnitt 4.2) eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

Graviditet eller amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Edoxaban 15 mg är inte indicerat som monoterapi, eftersom det kan resultera i minskad effekt. Det är endast indicerat vid byte från edoxaban 30 mg (patienter med en eller flera kliniska faktorer för ökad exponering; se tabell 1) till VKA, tillsammans med en lämplig VKA-dos (se tabell 2, avsnitt 4.2).

Blödningsrisk

Edoxaban ökar risken för blödning och kan orsaka allvarlig, potentiellt dödlig blödning. Edoxaban, liksom andra antikoagulantia, bör användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsrisk. Administrering av edoxaban bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.8 och 4.9).

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (t.ex. epistaxis, gastrointestinal- och urogenitalblödningar) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med edoxaban jämfört med VKA-behandling. Som tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning, då detta bedöms vara lämpligt.

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8). En oförklarlig sänkning av hemoglobinvärdet eller blodtrycket bör föranleda sökning efter ett blödningsställe.

Antikoagulationseffekten av edoxaban kan inte övervakas på ett tillförlitligt sätt med standardlaborietester.

Det finns inget specifikt medel för reversering av antikoagulationseffekten för edoxaban (se avsnitt 4.9).

Hemodialys bidrar inte signifikant till elimineringen av edoxaban (se avsnitt 5.2).

Äldre

Samtidig administrering av edoxaban och acetylsalicylsyra hos äldre patienter ska användas med försiktighet på grund av en potentiellt högre blödningsrisk (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Arean under kurvan (AUC) i plasma hos försökspersoner med lätt ($\text{CrCl} > 50\text{-}80\text{ ml/min}$), måttligt ($\text{CrCl} 30\text{-}50\text{ ml/min}$) och svårt ($\text{CrCl} < 30\text{ ml/min}$, men genomgår inte dialys) nedsatt njurfunktion ökade med 32 %, 74 % respektive 72 % i förhållande till försökspersoner med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2 beträffande dosreduktion).

Hos patienter med terminal njursjukdom eller patienter som får dialys rekommenderas inte Roteas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Njurfunktion vid NVAF

En tendens till minskad effekt med ökad CrCl observerades för edoxaban jämfört med välskött warfarinbehandling (se avsnitt 5.1 för ENGAGE AF-TIMI 48 och ytterligare data från E314 och ETNA-AF).

Edoxaban får endast användas till patienter med NVAF och hög CrCl efter noggrann utvärdering av den individuella tromboemboliska risken och blödningsrisken.

Bedömning av njurfunktion: CrCl ska följas i början av behandlingen hos alla patienter och därefter när det är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Edoxaban rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Edoxaban ska användas med försiktighet hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med förhöjda leverenzymvärden ($\text{ALAT/ASAT} > 2 \times$ övre normalgränsen) eller totalt bilirubin $\geq 1,5 \times$ övre normalgränsen exkluderades i kliniska studier. Därför ska edoxaban användas med försiktighet i denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2). Innan behandling med edoxaban påbörjas ska leverfunktionstester utföras.

Regelbunden övervakning rekommenderas för patienter som behandlas med edoxaban i mer än 1 år.

Utsättande på grund av kirurgi och andra åtgärder

Om antikoagulationsbehandling måste avbrytas för att minska risken för blödning vid kirurgi eller andra åtgärder, ska behandlingen med edoxaban avbrytas så snart som möjligt och helst minst 24 timmar före åtgärden.

Vid beslut om huruvida en åtgärd ska skjutas upp till 24 timmar efter sista dosen av edoxaban, ska den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp. Edoxaban bör återinsättas efter kirurgi eller andra åtgärder så snart adekvat hemostas har uppnåtts, med beaktande av att tiden tills den terapeutiska antikoagulationseffekten av edoxaban sätter in är 1-2 timmar. Om orala läkemedel inte kan tas under eller efter kirurgiska ingrepp, överväg att ge ett parenteralt antikoagulant och byt därefter till edoxaban en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

Interaktion med andra läkemedel som påverkar hemostas

Samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostas kan öka risken för blödning. Dessa omfattar ASA, trombocytaggregationshämmare (P2Y_{12} -receptorhämmare), andra antitrombotiska medel, fibrinolytisk behandling, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), och kronisk behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) (se avsnitt 4.5).

Hjärtklaffprotes och måttlig till svår mitralisstenos

Edoxaban har inte studerats hos patienter med mekaniska hjärtklaffar, hos patienter under de första 3 månaderna efter implantation av en biologisk hjärtklaffprotes, med eller utan förmaksflimmer, eller hos patienter med måttlig till svår mitralisstenos. Därför rekommenderas inte användning av edoxaban hos dessa patienter.

Hemodynamiskt instabila patienter med LE eller patienter som behöver trombolys eller pulmonell embolektomi

Edoxaban rekommenderas inte som ett alternativ till UFH hos patienter med lungembolism som är hemodynamiskt instabila eller som kan få trombolys eller pulmonell embolektomi, eftersom säkerhet och effekt för edoxaban inte har fastställts i dessa kliniska situationer.

Patienter med en aktiv cancer

Effekt och säkerhet för edoxaban vid behandling och/eller profylax av VTE hos patienter med aktiv cancer har inte fastställts.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat edoxaban rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Laboratorieparametrar för koagulation

Även om behandling med edoxaban inte kräver rutinmässig kontroll, kan effekten på antikoagulation beräknas med ett kalibrerat kvantitativt anti-faktor Xa (anti-FXa)-test som kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut i speciella situationer som t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se även avsnitt 5.2).

Edoxaban förlänger standardkoagulationstester såsom protrombintid (PT), INR och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) till följd av faktor Xa (FXa)-hämmning. De förändringar som observerats i dessa koagulationstester vid den väntade terapeutiska dosen är dock små, mycket varierande och inte användbara vid övervakning av edoxabans antikoagulationseffekt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Edoxaban absorberas huvudsakligen i övre delen av mag-tarmkanalen. Läkemedel eller sjukdomstillstånd som ökar magsäckstömningen och tarmmotiliteten kan därför minska upplösningen och absorptionen av edoxaban.

P-gp-hämmare

Edoxaban är substrat för effluxtransportören P-gp. I farmakokinetiska (PK) studier resulterade samtidig administrering av edoxaban och P-gp-hämmarna ciklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol, kinidin eller verapamil i ökade plasmakoncentrationer av edoxaban. Samtidig användning av edoxaban och ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol kräver dosreduktion till 30 mg en gång dagligen. Samtidig användning av edoxaban och kinidin, verapamil eller amiodaron kräver ingen dosreduktion baserat på kliniska data (se avsnitt 4.2). Användning av edoxaban tillsammans med andra P-gp-hämmare inklusive humant immunbristvirus (HIV)-proteashämmare har inte studerats.

Edoxaban 30 mg en gång dagligen måste administreras vid samtidig användning av följande P-gp-hämmare:

- *ciklosporin*: samtidig administrering av en engångsdos av ciklosporin på 500 mg och en engångsdos av edoxaban på 60 mg ökade AUC och maximal serumkoncentration ($C_{\max}$) för edoxaban med 73 % respektive 74 %.
- *dronedaron*: dronedaron 400 mg två gånger dagligen i 7 dagar och en samtidig engångsdos av edoxaban på 60 mg dag 5 ökade AUC och $C_{\max}$ för edoxaban med 85 % respektive 46 %.
- *erytromycin*: erytromycin 500 mg fyra gånger dagligen i 8 dagar och en samtidig engångsdos av edoxaban på 60 mg dag 7 ökade AUC och $C_{\max}$ för edoxaban med 85 % respektive 68 %.
- *ketokonazol*: ketokonazol 400 mg en gång dagligen i 7 dagar och en samtidig engångsdos av edoxaban på 60 mg dag 4 ökade AUC och $C_{\max}$ för edoxaban med 87 % respektive 89 %.

Edoxaban 60 mg en gång dagligen rekommenderas vid samtidig användning av följande P-gp-hämmare:

- *kinidin*: kinidin 300 mg en gång dagligen dag 1 och 4 och tre gånger dagligen dag 2 och 3, och en samtidig engångsdos av edoxaban på 60 mg dag 3, ökade AUC för edoxaban under 24 timmar med 77 % respektive $C_{\max}$ med 85 %.
- *verapamil*: verapamil 240 mg en gång dagligen i 11 dagar och en samtidig engångsdos av edoxaban på 60 mg dag 10 ökade AUC och $C_{\max}$ för edoxaban med cirka 53 %.
- *amiodaron*: samtidig administrering av amiodaron 400 mg en gång dagligen med edoxaban 60 mg en gång dagligen ökade AUC med 40 % och $C_{\max}$ med 66 %. Detta ansågs inte vara kliniskt signifikant. I studien ENGAGE AF-TIMI 48 av NVAF var effekt- och säkerhetsresultaten likartade hos försökspersoner med och utan samtidig användning av amiodaron.
- *klaritromycin*: klaritromycin (500 mg två gånger dagligen) i 10 dagar med en enda samtidig dos av edoxaban 60 mg dag 9 ökade edoxabans AUC och $C_{\max}$ med cirka 53 % respektive 27 %.

P-gp-inducerare

Samtidig administrering av edoxaban och P-gp-induceraren rifampicin ledde till en genomsnittlig minskning av AUC och en förkortad halveringstid för edoxaban med en möjlig minskning av den farmakodynamiska effekten. Samtidig användning av edoxaban och andra P-gp-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört) kan leda till reducerade plasmakoncentrationer av edoxaban. Edoxaban ska användas med försiktighet när det administreras tillsammans med P-gp-inducerare.

P-gp-substrat

Digoxin

Edoxaban 60 mg en gång dagligen dag 1 till 14 och samtidig administrering av flera dagliga doser av digoxin 0,25 mg två gånger dagligen (dag 8 och 9) och 0,25 mg en gång dagligen (dag 10 till 14) ökade $C_{\max}$ för edoxaban med 17 % utan signifikant effekt på AUC eller njurclearance vid jämvikt. När också effekterna av edoxaban på farmakokinetiken för digoxin undersöktes, ökade $C_{\max}$ för digoxin med cirka 28 % och AUC med 7 %. Detta ansågs inte vara kliniskt relevant. Ingen dosjustering är nödvändig när edoxaban administreras tillsammans med digoxin.

Antikoagulantia, trombocytaggregationshämmare, NSAID och SSRI/SNRI

Antikoagulantia

Samtidig administrering av edoxaban och andra antikoagulantia är kontraindicerat på grund av den ökade risken för blödning (se avsnitt 4.3).

ASA

Samtidig administrering av ASA (100 mg eller 325 mg) och edoxaban ökade blödningstiden i förhållande till om något av läkemedlen gavs separat. Samtidig administrering av hög dos av ASA (325 mg) ökade $C_{\max}$ och AUC för edoxaban vid jämvikt med 35 % respektive 32 %. Samtidig kronisk användning av hög dos av ASA (325 mg) tillsammans med edoxaban rekommenderas inte. Samtidig

administrering av högre doser än 100 mg acetylsalicylsyra ska endast ske under medicinsk övervakning.

I kliniska studier tilläts samtidig användning av ASA (låg dos ≤ 100 mg/dag), andra trombocyttaggregationshämmare och tienopyridiner, och resulterade i ungefär en fördubbling av större blödningar jämfört med utan samtidig användning, om än i en liknande utsträckning i edoxaban- och warfaringrupperna (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av låg dos av ASA (≤ 100 mg) påverkade inte den maximala eller totala exponeringen för edoxaban varken efter en engångsdos eller vid jämvikt.

Edoxaban kan administreras samtidigt som låg dos av ASA (≤ 100 mg/dag).

Trombocyttaggregationshämmare

I studien ENGAGE AF-TIMI 48 tilläts samtidig användning av tienopyridiner (t.ex. klopido­grel) som monoterapi och resulterade i ökade kliniskt relevanta blödningar, även om blödningsrisken var lägre med edoxaban jämfört med warfarin (se avsnitt 4.4).

Det finns mycket begränsad erfarenhet av användning av edoxaban tillsammans med dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling eller fibrinolytiska medel.

NSAID

Samtidig administrering av naproxen och edoxaban ökade blödningstiden i förhållande till om något av läkemedlen gavs separat. Naproxen hade ingen effekt på $C_{\max}$ och AUC för edoxaban. I kliniska studier resulterade samtidig administrering av NSAID i ökade kliniskt relevanta blödningar. Kronisk användning av NSAID tillsammans med edoxaban rekommenderas inte.

SSRI/SNRI

Liksom med andra antikoagulantia kan risken för blödningar vara förhöjd hos patienter som samtidigt använder SSRI eller SNRI på grund av deras rapporterade effekt på trombocyterna (se avsnitt 4.4).

Effekt av edoxaban på andra läkemedel

Edoxaban ökade $C_{\max}$ för samtidigt administrerat digoxin med 28 %, men AUC påverkades inte. Edoxaban hade ingen effekt på $C_{\max}$ och AUC för kinidin.

Edoxaban minskade $C_{\max}$ och AUC för samtidigt administrerat verapamil med 14 % respektive 16 %.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under behandling med edoxaban.

Graviditet

Säkerhet och effekt för edoxaban har inte fastställts hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av den potentiella reproduktionstoxiciteten, den inneboende risken för blödning och evidens för att edoxaban passerar placenta, är Roteas kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Säkerhet och effekt för edoxaban har inte fastställts hos ammande kvinnor. Uppgifter från djur indikerar att edoxaban utsöndras i modersmjölk. Roteas är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller sätta ut/avstå från behandling.

Fertilitet

Inga specifika studier med edoxaban har genomförts på människa för att utvärdera effekter på fertilitet. I en studie på fertilitet hos han- och honråttor sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Roteas har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för edoxaban baseras på två fas 3-studier (21 105 patienter med NVAF och 8 292 patienter med VTE [DVT och LE]) och från erfarenheter efter godkännandet för försäljning. De vanligast rapporterade biverkningarna i samband med edoxabanbehandling är epistaxis (7,7 %), hematuri (6,9 %) och anemi (5,3 %).

Blödningar kan förekomma på alla ställen och kan vara svåra och till och med fatala (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Tabell 3 ger listan med biverkningar från två pivotala fas 3-studier på patienter med VTE och NVAF kombinerade för båda indikationerna och läkemedelsbiverkningar som identifierats efter godkännandet för försäljning. Biverkningarna klassificeras enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Lista över biverkningar för NVAF och VTE

Organsystem	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	
Anemi	Vanliga
Trombocytopeni	Mindre vanliga
Immunsystemet	
Överkänslighet	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Sällsynta
Allergiskt ödem	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	
Yrsel	Vanliga
Huvudvärk	Vanliga
Intrakraniell blödning (ICH)	Mindre vanliga
Subaraknoidal blödning	Sällsynta
Ögon	
Konjunktival/skleral blödning	Mindre vanliga
Intraokulär blödning	Mindre vanliga
Hjärtat	
Perikardiell blödning	Sällsynta
Blodkärl	
Annan blödning	Mindre vanliga

Organsystem	Frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Epistaxis	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	
Buksmäta	Vanliga
Nedre gastrointestinal blödning	Vanliga
Övre gastrointestinal blödning	Vanliga
Oral/faryngeal blödning	Vanliga
Illamående	Vanliga
Retroperitoneal blödning	Sällsynta
Lever och gallvägar	
Förhöjt bilirubin i blod	Vanliga
Förhöjt gammaglutamyltransferas	Vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfat i blod	Mindre vanliga
Förhöjda transaminaser	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Mjukdelsblödning i hud	Vanliga
Utslag	Vanliga
Klåda	Vanliga
Urtikaria	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Intramuskulär blödning (inget kompartmentsyndrom)	Sällsynta
Intraartikulär blödning	Sällsynta
Njurar och urinvägar	
Makroskopisk hematuri/uretral blödning	Vanliga
Antikoagulansrelaterad nefropati	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vaginal blödning ¹	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Blödning på punktionsställe	Vanliga
Undersökningar och provtagningar	
Onormalt leverfunktionstest	Vanliga
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Blödning i operationsområdet	Mindre vanliga
Subduralblödning	Sällsynta
Blödning orsakad av åtgärd	Sällsynta

¹ Rapporteringsfrekvenserna baseras på den kvinnliga populationen i kliniska studier. Vaginala blödningar rapporterades vanligtvis hos kvinnor under 50 års ålder, medan de var mindre vanliga hos kvinnor över 50 års ålder.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hemorragisk anemi

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av edoxaban medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemoragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (t.ex. epistaxis, gastrointestinal- och urogenitalblödningar) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med edoxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemoragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock.

Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på grund av hypoperfusion eller antikoagulansrelaterad nefropati har rapporterats för edoxaban. Risken för blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

Pediatrik population

Säkerheten för edoxaban utvärderades i två fas 3-studier (Hokusai VTE PEDIATRICS och ENNOBLE-ATE) hos pediatrika patienter från födseln och upp till 18 års ålder som hade VTE (286 patienter, 145 patienter behandlade med edoxaban) och hjärtsjukdomar med risk för trombotiska händelser (167 patienter, 109 patienter behandlade med edoxaban). Sammantaget var säkerhetsprofilen för barn likartad den som observerades hos vuxna patienter (se tabell 3). Totalt 16,6 % av de pediatrika patienterna som behandlades med edoxaban för VTE fick biverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser av edoxaban kan leda till blödning. Erfarenheten av överdoseringsfall är mycket begränsad.

Det finns inte någon specifik antidot som reverserar den farmakodynamiska effekten av edoxaban.

Tidig administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av edoxaban. Denna rekommendation baseras på standardbehandling av överdosering av läkemedel och tillgängliga data för liknande substanser, eftersom användningen av aktivt kol för att minska absorption av edoxaban inte har studerats specifikt i det kliniska programmet för edoxaban.

Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får edoxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Edoxaban har en halveringstid på cirka 10-14 timmar (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symtomatisk behandling kan ges efter behov, såsom mekanisk kompression (t.ex. för svår epistaxis), kirurgisk hemostas med procedurer för blödningskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopatin) eller trombocyter.

Vid livshotande blödning som inte kan kontrolleras med åtgärder såsom transfusion eller hemostas, har administrering av ett 4-faktors protrombinkomplexkoncentrat (PCC) med 50 IE/kg visat sig reversera effekterna av edoxaban 30 minuter efter avslutad infusion.

Rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa) kan också övervägas. Det finns dock begränsad klinisk erfarenhet av användning av denna produkt hos personer som får edoxaban.

Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar.

Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos edoxaban.

Erfarenhet av antifibrinolytiska medel (tranexamsyra, aminokaprinsyra) hos personer som erhåller edoxaban saknas. Det finns varken någon vetenskaplig grund för fördelar eller någon erfarenhet av användning av systemiska hemostatika (desmopressin, aprotinin) hos personer som erhåller edoxaban. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas edoxaban inte vara dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antikoagulantia, direktverkande faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF03

Verkningsmekanism

Edoxaban är en mycket selektiv, direkt och reversibel hämmare av FXa, serinproteaset i slutet av den gemensamma vägen i koagulationskaskaden. Edoxaban hämmar fri FXa och protrombinasaktivitet. Hämmning av FXa i koagulationskaskaden reducerar trombinbildningen, förlänger koagulationstiden och minskar risken för att det bildas tromber.

Farmakodynamisk effekt

Edoxaban ger snabbt insättande farmakodynamiska effekter inom 1-2 timmar, vilket motsvarar maximal exponering för edoxaban (C_{max}). De farmakodynamiska effekter som mäts genom analys av anti-FXa är förutsägbara och korrelerar med dosen och koncentrationen av edoxaban. Som ett resultat av FXa-hämning förlänger edoxaban också koagulationstiden i tester såsom PT och aPTT. De förändringar som observerats i dessa koagulationstester är förväntade vid den terapeutiska dosen, men dessa förändringar är små, har en hög grad av variabilitet och är inte användbara vid övervakning av edoxabans antikoagulationseffekt.

Effekter av koagulationsmarkörer vid byte från rivaroxaban, dabigatran eller apixaban till edoxaban
I kliniska farmakologiska studier fick friska försökspersoner rivaroxaban 20 mg en gång dagligen, dabigatran 150 mg två gånger dagligen eller apixaban 5 mg två gånger dagligen, följt av en engångsdos av edoxaban 60 mg dag 4. Effekten på PT och andra koagulationsmarkörer (t.ex. anti-FXa, aPTT) mättes. Efter bytet till edoxaban dag 4 var PT ekvivalent med dag 3 för rivaroxaban och apixaban. För dabigatran observerades en högre aPTT-aktivitet efter administrering av edoxaban med föregående dabigatranbehandling jämfört med den efter behandling med enbart edoxaban. Detta anses bero på den resterande effekten av dabigatranbehandling, men detta ledde inte till en förlängning av blödningstiden.

Baserat på dessa data kan den första dosen av edoxaban sättas in vid tidpunkten för nästa planerade dos av tidigare antikoagulantia vid byte från dessa antikoagulantia till edoxaban (se avsnitt 4.2).

Klinisk effekt och säkerhet

Förebyggande av stroke och systemisk embolism

Edoxabans kliniska program för förmaksflimmer utformades för att visa effekt och säkerhet för två dosgrupper av edoxaban jämfört med warfarin vid förebyggande av stroke och systemisk embolism hos försökspersoner med NVAF och måttlig till hög risk för stroke och systemiska emboliska händelser (SEE).

I den pivotala studien ENGAGE AF-TIMI 48 (en händelsestyrd, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie i fas 3 med dubbeldummy och parallella grupper) randomiserades 21 105 försökspersoner med en genomsnittlig poäng för kongestiv hjärtsvikt, hypertoni, ålder ≥ 75 år, diabetes mellitus, stroke (CHADS₂) på 2,8 till antingen behandlingsgruppen som fick edoxaban 30 mg en gång dagligen eller behandlingsgruppen som fick edoxaban 60 mg en gång dagligen eller warfarin. Försökspersonerna i båda behandlingsgrupperna med edoxaban fick sin dos halverad om en eller flera av följande kliniska faktorer förekom: måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30-50 ml/min), låg kroppsvikt (≤ 60 kg) eller samtidig användning av specifika P-gp-hämmare (verapamil, kinidin, dronedaron).

Det primära effektmåttet var det sammansatta effektmåttet bestående av stroke och SEE. De sekundära effektmåttarna omfattade: det sammansatta effektmåttet bestående av stroke, SEE och kardiovaskulär (CV) mortalitet; allvarliga kardiovaskulära biverkningar (MACE), som är det sammansatta effektmåttet bestående av icke-fatal myokardinfarkt, icke-fatal stroke, icke-fatal SEE och död av kardiovaskulär orsak eller blödning; det sammansatta effektmåttet bestående av stroke, SEE och totalmortalitet.

Medianexponeringen för studieläkemedlet i de båda behandlingsgrupperna med edoxaban 60 mg och 30 mg var 2,5 år. Studiens medianuppföljning i de båda behandlingsgrupperna med edoxaban 60 mg och 30 mg var 2,8 år. Medianexponeringen i patientår var 15 471 och 15 840 för behandlingsgrupperna med 60 mg respektive 30 mg; och medianuppföljningen i patientår var 19 191 och 19 216 för behandlingsgrupperna med 60 mg respektive 30 mg.

I warfaringruppen var median-TTR (tid inom terapeutiskt intervall, INR 2,0 till 3,0) 68,4 %.

Den viktigaste effekttanalysen syftade till att visa edoxabans icke-underlägsenhet jämfört med warfarin vad gäller första stroke eller SEE som inträffade under behandlingen eller inom 3 dagar från den sista dos som togs i den modifierade intention-to-treat-populationen (mITT-populationen). Edoxaban 60 mg var icke-underlägset warfarin för det primära effektmåttet stroke eller SEE (den övre gränsen för det 97,5-procentiga KI för riskkvot (HR) understeg den förspecifierade gränsen för icke-underlägsenhet på 1,38) (tabell 4).

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

Primärt effektmått	Edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) (N = 7 012)	Warfarin (N = 7 012)
Första stroke/SEE^a		
n	182	232
Händelsefrekvens (%/år) ^b	1,18	1,50
HR (97,5 % KI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-värde för icke-underlägsenhet ^c	<0,0001	
Första ischemiska stroke		
n	135	144
Händelsefrekvens (%/år) ^b	0,87	0,93
HR (95 % KI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Första hemorragiska stroke		
n	40	76
Händelsefrekvens (%/år) ^b	0,26	0,49
HR (95 % KI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Första SEE		
n (%/år) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95 % KI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Förkortningar: HR = riskkvot jämfört med warfarin, KI = konfidensintervall, n = antal händelser, mITT = modifierad Intent-To-Treat, N = antal försökspersoner i mITT-populationen, SEE = systemisk embolisk händelse.

^a En försöksperson kan visas på flera rader.

^b Händelsefrekvensen (%/år) beräknas som antal händelser/patientårs exponering.

^c Det två-sidiga p-värdet baseras på gränsen för icke-underlägsenhet på 1,38.

Under den totala studieperioden för ITT-populationen (det analys-set som användes för att visa överlägsenhet) förekom fastställd stroke eller SEE hos 296 försökspersoner i gruppen med edoxaban 60 mg (1,57 % per år), och hos 337 försökspersoner i warfaringruppen (1,80 % per år). Jämfört med warfarinbehandlade försökspersoner var HR i gruppen med edoxaban 60 mg 0,87 (99 % KI: 0,71, 1,07, p = 0,08 för överlägsenhet).

I undergruppsanalyser av försökspersoner i behandlingsgruppen med 60 mg, vilka fick dosen reducerad till 30 mg i studien ENGAGE AF-TIMI 48 (på grund av kroppsvikt ≤60 kg, måttligt nedsatt njurfunktion eller samtidig användning av P-gp-hämmare), var händelsefrekvensen 2,29 % per år för det primära effektmåttet, jämfört med händelsefrekvenserna på 2,66 % per år för de matchande försökspersonerna i warfaringruppen [HR (95 % KI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Effektresultaten för förspecifierade större undergrupper (med dosreduktion efter behov) inklusive ålder, kroppsvikt, kön, status för njurfunktion, tidigare stroke eller TIA, diabetes och P-gp-hämmare överensstämde i allmänhet med de primära effektresultaten för hela den population som studerades i prövningen.

HR (edoxaban 60 mg mot warfarin) för det primära effektmåttet på center med kortare genomsnittlig tid med INR inom det terapeutiska intervallet (INR TTR) för warfarin var 0,73-0,80 för de tre undre kvartilerna (INR TTR ≤57,7 % till ≤73,9 %). Den var 1,07 på center med bäst kontroll av warfarinbehandling (4:e kvartilen med >73,9 % av INR-värdena inom det terapeutiska intervallet).

Det fanns en statistiskt signifikant interaktion mellan effekten av edoxaban jämfört med warfarin på det viktigaste studieutfallet (stroke/SEE) och njurfunktionen (p-värde 0,0042; mITT, total studieperiod).

Tabell 5 visar fall av ischemisk stroke/SEE per CrCl-kategori hos patienter med NVAF i ENGAGE AF-TIMI 48. Händelsefrekvensen sjunker med ökande CrCl i båda behandlingsgrupperna.

Tabell 5: Antal fall av ischemisk stroke/SEE per CrCl-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, mITT-analysserie total studieperiod

CrCl- undergrupp (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N=7 012)			Warfarin (N=7 012)			HR (95 % KI)
	n	Antal händelser	Händelse- frekvens (%/år)	n	Antal händelser	Händelse- frekvens (%/år)	
≥ 30 till ≤ 50	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 till ≤ 70	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 till ≤ 90	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 till ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 till ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Förkortningar: CrCl = kreatininclearance; N = antal försökspersoner i mITT-population total studieperiod; mITT = modifierad intent-to-treat; n = antal patienter i undergrupp; HR = riskkvot jämfört med warfarin; KI = konfidensintervall.

*HR inte beräknad om antal händelser < 5 i en behandlingsgrupp.

Inom njurfunktionsundergrupperna överensstämde resultaten för de sekundära effektmått med dem för det primära effektmåttet.

Överlägsenhetstester genomfördes på ITT under hela studieperioden.

Stroke och SEE förekom hos färre försökspersoner i behandlingsgruppen som fick edoxaban 60 mg än i warfaringruppen (1,57 % respektive 1,80 % per år) med en HR på 0,87 (99 % KI: 0,71; 1,07, p=0,0807 för överlägsenhet).

De förspecificerade, sammansatta effektmått för jämförelse av behandlingsgruppen som fick edoxaban 60 mg med warfarin mot stroke, SEE och CV mortalitet var HR (99 % KI) 0,87 (0,76; 0,99), MACE 0,89 (0,78;1,00) och stroke, SEE och totalmortalitet 0,90 (0,80; 1,01).

Resultaten för totalmortalitet (fastställda dödsfall) i studien ENGAGE AF-TIMI 48 var 769 (3,99 % per år) för försökspersoner som tog edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) jämfört med 836 (4,35 % per år) för warfarin [HR (95 % KI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Totalmortalitet (fastställda dödsfall) per njurundergrupper (edoxaban jämfört med warfarin): CrCl 30 till ≤50 ml/min [HR (95 % KI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl >50 till <80 ml/min [HR (95 % KI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCl ≥80 ml/min [HR (95 % KI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) resulterade i lägre frekvens av kardiovaskulär mortalitet jämfört med warfarin [HR (95 % KI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Fastställda effektdata för kardiovaskulär mortalitet per njurundergrupper (edoxaban jämfört med warfarin): CrCl 30 till ≤50 ml/min [HR (95 % KI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl >50 till <80 ml/min [HR (95 % KI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCl ≥80 ml/min [HR (95 % KI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Det primära säkerhetsmåttet var större blödning.

Det förekom en signifikant riskreduktion i behandlingsgruppen som fick edoxaban 60 mg jämfört med warfaringruppen när det gäller större blödning (2,75 % respektive 3,43 % per år) [HR (95 % KI): 0,80 (0,71; 0,91); p=0,0009], intrakraniell blödning (0,39 % respektive 0,85 % per år) [HR (95 % KI): 0,47 (0,34; 0,63); p<0,0001] och andra typer av blödning (tabell 6).

Reduktionen av fatala blödningar var också signifikant för behandlingsgruppen som fick edoxaban 60 mg jämfört med warfaringruppen (0,21 % och 0,38 %) [HR (95 % KI): 0,55 (0,36; 0,84); p=0,0059 för överlägsenhet], huvudsakligen på grund av reduktionen av fatala intrakraniella blödningar [HR (95 % KI): 0,58 (0,35; 0,95) p=0,0312].

Tabell 6: Blödningshändelser i studien ENGAGE AF-TIMI 48, säkerhetsanalys under behandling

	Edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) (N=7 012)	Warfarin (N=7 012)
Större blödning		
n	418	524
Händelsefrekvens (%/år) ^a	2,75	3,43
HR (95 % KI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-värde	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Händelsefrekvens (%/år) ^a	0,39	0,85
HR (95 % KI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Fatal blödning		
n	32	59
Händelsefrekvens (%/år) ^a	0,21	0,38
HR (95 % KI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM blödning		
n	1 214	1 396
Händelsefrekvens (%/år) ^a	8,67	10,15
HR (95 % KI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Någon bekräftad blödning^c		
n	1 865	2 114
Händelsefrekvens (%/år) ^a	14,15	16,40
HR (95 % KI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Förkortningar: ICH = intrakraniell blödning, HR = riskkvot jämfört med warfarin,

KI = konfidensintervall, CRNM = kliniskt relevant icke-större, n = antal försökspersoner med händelser, N = antal försökspersoner i säkerhetspopulation.

^a Händelsefrekvensen (%/år) beräknas som antal händelser/patientårs exponering.

^b ICH inkluderar primär hemorragisk stroke, subaraknoidalblödning, epi-/subduralblödning och ischemisk stroke med större hemorragisk transformation. Alla ICH som rapporterats på de elektroniska patientformulären (eCRF) för fastställd cerebrovaskulär och icke-intrakraniell blödning som bekräftats av bedömarna är inkluderade i ICH-värdena.

^c ”Någon bekräftad blödning” inkluderar sådana som bedömaren definierar som kliniskt uppenbar.

Observera: en försöksperson kan ingå i flera underkategorier om han/hon hade en händelse för dessa kategorier. Den första händelsen i varje kategori inkluderas i analysen.

Tabell 7, 8 och 9 visar större, fatal respektive intrakraniell blödning per CrCl-kategori hos patienter med NVAf i ENGAGE AF-TIMI 48. Händelsefrekvensen sjunker med ökande CrCl i båda behandlingsgrupperna.

Tabell 7: Antal större blödningshändelser per CrCl-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, säkerhetsanalys under behandling^a

CrCl- undergrupp (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N=7 012)			Warfarin (N=7 012)			HR (95 % KI)
	n	Antal händelser	Händelse- frekvens (%/år)	n	Antal händelser	Händelse- frekvens (%/år)	
≥ 30 till ≤ 50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 till ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 till ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 till ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 till ≤ 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: Antal fatala blödningshändelser per CrCl-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, säkerhetsanalys under behandling^a

CrCl- undergrupp (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N=7 012)			Warfarin (N=7 012)			HR (95 % KI)
	n	Antal händelser	Händelse- frekvens (%/år)	n	Antal händelser	Händelse- frekvens (%/år)	
≥ 30 till ≤ 50	1 302	9	0,36	1 305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 till ≤ 70	2 093	8	0,18	2 106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 till ≤ 90	1 661	10	0,26	1 703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 till ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 till ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabell 9: Antal intrakraniella blödningshändelser per CrCl-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, säkerhetsanalys under behandling^a

CrCl- undergrupp (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N=7 012)			Warfarin (N=7 012)			HR (95 % KI)
	n	Antal händelser	Händelse- frekvens (%/år)	n	Antal händelser	Händelse- frekvens (%/år)	
≥ 30 till ≤ 50	1 302	16	0,64	1 305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 till ≤ 70	2 093	19	0,42	2 106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 till ≤ 90	1 661	17	0,44	1 703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 till ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 till ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Förkortningar: N = antal försökspersoner i mITT-population total studieperiod; mITT = modifierad intent-to-treat; n = antal patienter i undergrupp; HR = riskkvot jämfört med warfarin; KI = konfidensintervall.

*HR inte beräknad om antal händelser < 5 i en behandlingsgrupp.

^a Under behandling: Tid från första till sista dos av studieläkemedlet plus 3 dagar.

I undergruppsanalyserna av försökspersoner i behandlingsgruppen med 60 mg som dosreducerades till 30 mg i studien ENGAGE AF-TIMI 48 vid kroppsvikt ≤60 kg, måttligt nedsatt njurfunktion eller samtidig användning av P-gp-hämmare fick 104 (3,05 % per år) av försökspersoner med 30 mg reducerad dos och 166 (4,85 % per år) av försökspersoner med reducerad warfarindos en större blödning [HR (95 % KI): 0,63 (0,50; 0,81)].

I studien ENGAGE AF-TIMI 48 blev det en signifikant förbättring av kliniskt nettoutfall (första stroke, SEE, större blödning eller totalmortalitet, mITT-population, total studieperiod) till fördel för edoxaban, HR (95 % KI): 0,89 (0,83; 0,96); p=0,0024, när behandlingsgruppen som fick edoxaban 60 mg jämfördes med warfarin.

Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE (VTE)

Det kliniska programmet för edoxaban avseende venös tromboembolism (VTE) utformades för att visa effekten och säkerheten med edoxaban vid behandling av DVT och LE, samt förebyggande av återkommande DVT och LE.

I den pivotala studien Hokusai-VTE randomiserades 8 292 försökspersoner till att få initial heparinbehandling (enoxaparin eller ofraktionerat heparin) följt av edoxaban 60 mg en gång dagligen eller jämförelseläkemedlet. I jämförelsearmen fick försökspersonerna initial heparinbehandling samtidigt med warfarin, titrerat till en mål-INR på 2,0 till 3,0, följt av enbart heparin. Behandlingsdurationen var mellan 3 månader och 12 månader och bestämdes av prövaren baserat på patientens kliniska karakteristika.

Majoriteten av edoxabanbehandlade patienter var kaukasier (69,6 %) och asiater (21,0 %), 3,8 % var svarta och 5,3 % kategoriserades som annat etniskt ursprung.

Behandlingsdurationen var minst 3 månader för 3 718 (91,6 %) försökspersoner som fick edoxaban mot 3 727 (91,4 %) försökspersoner som fick warfarin; minst 6 månader för 3 495 (86,1 %) försökspersoner som fick edoxaban mot 3 491 (85,6 %) försökspersoner som fick warfarin; och 12 månader för 1 643 (40,5 %) försökspersoner som fick edoxaban mot 1 659 (40,4 %) försökspersoner som fick warfarin.

Det primära effektmåttet var återkomst av symtomatisk VTE, definierat som det sammansatta effektmåttet bestående av återkommande symtomatisk DVT, icke-fatal symtomatisk LE och fatal LE hos försökspersonerna under studieperioden på 12 månader. Sekundära effektmått inkluderade det sammansatta kliniska utfallet av återkommande VTE och totalmortalitet.

Edoxaban 30 mg en gång dagligen användes hos försökspersoner med en eller flera av följande kliniska faktorer: måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30-50 ml/min); kroppsvikt ≤60 kg; samtidig användning av specifika P-gp-hämmare.

I studien Hokusai-VTE (tabell 10) visades edoxaban vara icke-underlägset warfarin i det primära effekttutfallet, återkommande VTE, som förekom hos 130 av 4 118 försökspersoner (3,2 %) i edoxabangruppen jämfört med 146 av 4 122 försökspersoner (3,5 %) i warfaringruppen [HR (95 % KI): 0,89 (0,70; 1,13); p <0,0001 för icke-underlägsenhet]. I warfaringruppen var median-TTR (INR 2,0 till 3,0) 65,6%. För försökspersoner med LE (med eller utan DVT) fick 47 (2,8 %) edoxaban- och 65 (3,9 %) warfarinbehandlade försökspersoner återkommande VTE [HR (95 % KI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tabell 10: Effektergebnat från studien Hokusai-VTE – mITT-population, total studieperiod

Primärt effektmått ^a	Edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) (N = 4 118)	Warfarin (N = 4 122)	Edoxaban jämfört med warfarin HR (95 % KI) ^b p-värde ^c
Alla försökspersoner med symtomatisk återkommande VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-värde < 0,0001 (icke-underlägsenhet)
LE med eller utan DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fatal LE eller död där LE inte kan uteslutas	24 (0,6)	24 (0,6)	
Icke-fatal LE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Endast DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Förkortningar: KI = konfidensintervall; DVT = djup ventrombos; mITT = modifierad intent-to-treat; HR = riskkvot jämfört med warfarin; n = antal försökspersoner med händelser; N = antal försökspersoner i mITT-populationen; LE = lungembolism; VTE = venösa tromboemboliska händelser.

^a Det primära effektmåttet är fastställd symtomatisk återkommande VTE (dvs. det sammansatta effektmåttet med DVT, icke-fatal LE och fatal LE).

^b HR-värdet och två-sidigt KI är baserade på Cox proportional hazard regression-modellen med behandling och följande faktorer för stratifierad randomisering som kovariater: initial diagnos (LE med eller utan DVT, endast DVT), riskfaktorer vid studiestart (tillfälliga faktorer, alla övriga) och behovet av en dos med 30 mg edoxaban/edoxabanplacebo vid randomisering (ja/nej).

^c p-värdet gäller den förspecificerade gränsen för icke-underlägsenhet på 1,5.

För de försökspersoner som fick dosen reducerad till 30 mg (huvudsakligen låg kroppsvikt eller nedsatt njurfunktion) fick 15 (2,1 %) edoxaban- och 22 (3,1 %) warfarinbehandlade försökspersoner återkommande VTE [HR (95 % KI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Det sekundära sammansatta effektmåttet bestående av återkommande VTE och totalmortalitet förekom hos 138 försökspersoner (3,4 %) i edoxabangruppen och 158 försökspersoner (3,9 %) i warfaringruppen [HR (95 % KI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Resultaten för totalmortalitet (fastställda dödsfall) i studien Hokusai-VTE var 136 (3,3 %) för försökspersoner som tog edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) jämfört med 130 (3,2 %) för warfarin.

I en förspecificerad undergruppsanalys av försökspersoner med LE identifierades 447 (30,6 %) och 483 (32,2 %) edoxaban- respektive warfarinbehandlade försökspersoner ha LE och N-terminal pro-B-

typ natriuretisk peptid (NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml. Primära effekter resultat förekom hos 14 (3,1 %) och 30 (6,2 %) edoxaban- respektive warfarinbehandlade försökspersoner [HR (95 % KI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Effekter resultat för förspecificerade större undergrupper (med dosreduktion efter behov) omfattande ålder, kroppsvikt, kön och status för njurfunktion överensstämde med de primära effekter resultat för hela den population som studerades i prövnigen.

Det primära säkerhetsmättet var kliniskt relevant blödning (större eller kliniskt relevant icke-större).

Tabell 11 sammanfattar fastställda blödningshändelser för säkerhetsanalysserien under perioden med behandling.

Det förekom en signifikant riskreduktion i edoxabangruppen jämfört med warfarin när det gällde det primära säkerhetsmättet kliniskt relevant blödning, ett sammansatt effektmått bestående av större blödning eller kliniskt relevant icke-större (CRNM) blödning, som förekom hos 349 av 4 118 försökspersoner (8,5 %) i edoxabangruppen och hos 423 av 4 122 försökspersoner (10,3 %) i warfarin gruppen [HR (95 % KI): 0,81 (0,71; 0,94); $p=0,004$ för överlägsenhet].

Tabell 11: Blödningshändelser i studien Hokusai-VTE – säkerhetsanalys under behandlingsperiod^a

	Edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) (N=4 118)	Warfarin (N=4 122)
Kliniskt relevant blödning (större och CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % KI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-värde	0,004 (för överlägsenhet)	
Större blödning n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95 % KI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH fatal	0	6 (0,1)
ICH icke-fatal	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM blödning		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % KI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Alla blödningar		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
HR (95 % KI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Förkortningar: ICH = intrakraniell blödning, HR = riskkvot jämfört med warfarin;

KI = konfidensintervall; N = antal försökspersoner i säkerhetspopulation; n = antal händelser;

CRNM = kliniskt relevant icke-större

^a Period med behandling: tid från första dos av studieläkemedel till sista dos plus 3 dagar.

^b Primärt säkerhetsmätt: kliniskt relevant blödning (sammansatt effektmått bestående av större och kliniskt relevant icke-större blödning)

I undergruppsanalyserna av försökspersoner som dosreducerades till 30 mg i studien Hokusai-VTE vid kroppsvikt ≤ 60 kg, måttligt nedsatt njurfunktion eller samtidig användning av P-gp-hämmare fick 58 (7,9 %) försökspersoner med 30 mg reducerad edoxabandos och 92 (12,8 %) försökspersoner med warfarin en större blödning eller CRNM händelse [HR (95 % KI): 0,62 (0,44; 0,86)].

I studien Hokusai-VTE var det kliniska nettoutfallets (återkommande VTE, större blödning eller totalmortalitet, mITT-population, total studieperiod) HR (95 % KI) 1,00 (0,85; 1,18) när edoxaban jämfördes med warfarin.

Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos NVAF-patienter med hög CrCl (CrCl > 100 ml/min)

En dedikerad, randomiserad dubbelblind prövning (E314) har utförts på 607 NVAF-patienter med hög CrCl (CrCl > 100 ml/min enligt Cockcroft-Gaults formel). Det primära syftet med prövningen var att utvärdera PK/PD för edoxaban 60 mg en gång dagligen i jämförelse med 75 mg dagligen. Förutom det primära effektmåttet PK/PD undersöktes i prövningen även de kliniska effektmåttarna stroke och blödning under 12 månaders behandling.

En edoxabandos på 75 mg en gång dagligen i undergruppen med hög CrCl (> 100 ml/min) ledde till cirka 25 % högre exponering än en 60 mg-dos edoxaban en gång dagligen som förutsetts.

Antalet försökspersoner som drabbades av det fastställda kombinerade effektmåttet stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA)/systemisk embolisk händelse (SEE) var begränsat och omfattade 2 fall av stroke i gruppen som fick 60 mg edoxaban (0,7 %; 95 % KI: 0,1 % till 2,4 %) och 3 fall av stroke i gruppen som fick 75 mg edoxaban (1 %; 95 % KI: 0,2 % till 2,9 %).

Fastställda större blödningshändelser inträffade hos 2 försökspersoner (0,7 %; 95 % KI: 0,1 % till 2,4 %) i gruppen som fick 60 mg edoxaban och hos 3 försökspersoner (1,0 %; 95 % KI: 0,2 % till 2,9 %) i gruppen som fick 75 mg edoxaban. Av de 2 större blödningarna i gruppen som fick 60 mg edoxaban inträffade en i ett kritiskt område/organ (intraokulärt) medan den andra större blödningen var intramuskulär. Av de 3 större blödningarna i gruppen som fick 75 mg edoxaban inträffade 2 i ett kritiskt område/organ (intracerebralt/en med dödlig utgång) och en i övre magtarmkanalen (livshotande). Dessutom inträffade 9 (3 %) kliniskt relevanta icke-större blödningar (CRNM-blödningar) i gruppen med edoxaban 60 mg och 7 (2,3 %) CRNM-blödningar i gruppen med 75 mg.

Förutom den kliniska E314-prövningen har en prospektiv, multinationell, multicenter-, observationsstudie efter godkännandet för försäljning (ETNA-AF) utförts i 10 europeiska länder, omfattande 13 980 försökspersoner. I denna population hade 1 826 personer en CrCl på >100 ml/min och fick edoxaban 60 mg i enlighet med doseringsangivelserna i produktresumén. Den årliga frekvensen av ischemisk stroke och systemisk embolism sammantaget var 0,39 %/år och frekvensen allvarliga blödningar var 0,73 %/år.

Grundat på samtliga data från ENGAGE AF, E314 och ETNA-AF, förväntas patienter med NVAF och hög CrCl som behandlas med edoxaban 60 mg ha en årlig frekvens ischemisk stroke/systemisk embolism på ≤ 1 %. En ökning av dosen till över 60 mg hos NVAF-patienter med hög CrCl (> 100 ml/min) förväntas inte ge ytterligare skydd mot stroke och kan leda till ökade biverkningar. Därför rekommenderas edoxaban 60 mg en gång dagligen till dessa patienter, efter noggrann utvärdering av den individuella risken för tromboembolism och blödning (se avsnitt 4.4).

Patienter som genomgår elkonvertering

En öppen, prospektiv, randomiserad multicenterstudie med blindad effektmåttutvärdering (ENSURE-AF) utfördes, i vilken 2 199 försökspersoner (behandlingsnaiva och tidigare behandlade med orala antikoagulantia) med NVAF som planerats för elkonvertering randomiserades för att jämföra edoxaban 60 mg en gång dagligen med enoxaparin/warfarin för att bibehålla ett terapeutiskt INR-värde på 2,0–3,0 (randomiserade 1:1), medel-TTR på warfarin var 70,8 %. Totalt 2 149 försökspersoner behandlades med antingen edoxaban (N = 1 067) eller enoxaparin/warfarin (N = 1 082). Försökspersonerna i behandlingsgruppen med edoxaban fick 30 mg en gång dagligen om en eller fler av följande kliniska faktorer förelåg: måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–50 ml/min), låg kroppsvikt (≤ 60 kg) eller samtidig användning av specifika P-gp-hämmare. Majoriteten av försökspersonerna i edoxaban- och warfarin/grupperna fick genomgå elkonvertering (83,7 % respektive 78,9 %) eller konverterade spontant (6,6 % respektive 8,6 %). TEE-ledd (inom 3 dagar efter påbörjad behandling) eller konventionell elkonvertering (minst 21 dagars tidigare behandling) användes. Försökspersonerna kvarstod på behandling i 28 dagar efter elkonverteringen.

Det primära effektsresultatet bestod av en sammansättning av alla fall av stroke, SEE, hjärtinfarkt och kardiovaskulär mortalitet. Totalt 5 (0,5 %, 95 % KI 0,15–1,06 %) händelser inträffade hos försökspersoner i edoxabangruppen (N = 1 095) och 11 (1,0 %, 95 % KI 0,50–1,78 %) händelser i

warfaringruppen (N = 1 104), oddskvot (OR) 0,46 (95 % KI 0,12–1,43), ITT-analys för hela studieperioden med en medelvaraktighet på 66 dagar.

Det primära säkerhetsresultatet var en sammansättning av större blödningar och CRNM-blödningar. Totalt 16 (1,5 %, 95 % KI 0,86–2,42 %) sådana händelser inträffade hos försökspersonerna i edoxabangruppen (N = 1 067) och 11 (1,0 %, 95 % KI 0,51–1,81 %) händelser i warfaringruppen (N = 1 082), oddskvot 1,48 (95 % KI 0,64–3,55), säkerhetsanalys för behandlingsperioden.

Denna undersökande studie visade låg frekvens av större blödningar och CRNM-blödningar och tromboembolism i de två behandlingsgrupperna med elkonvertering.

Pediatrisk population

Säkerheten, effekten, farmakokinetiken och farmakodynamiken för edoxaban utvärderades i två fas 3-studier, Hokusai VTE PEDIATRICS och ENNOBLE-ATE, hos pediatrika försökspersoner från födseln upp till 18 års ålder som hade VTE och kardiovaskulära sjukdomar med risk för trombotiska händelser (se avsnitt 4.2). Den pivotala pediatrika studien Hokusai VTE PEDIATRICS beskrivs nedan.

Den pivotala studien (Hokusai VTE PEDIATRICS) var en öppen, randomiserad, multicenterbaserad, kontrollerad fas 3-studie för att utvärdera farmakokinetiken och farmakodynamiken för edoxaban och jämföra effekten och säkerheten för edoxaban med standardbehandling (kontrollgrupp) med antikoagulantia hos pediatrika försökspersoner från födseln och upp till 18 års ålder som hade bekräftad venös tromboembolism (VTE).

Det primära effektmåttet var det sammansatta effektmåttet för symtomatisk återkommande venös tromboembolism, dödsfall till följd av VTE, och ingen förändring eller utökning av trombotisk belastning under den första 3-månadersperioden (avsedd behandlingstid var 6 till 12 veckor för pediatrika patienter från födseln upp till 6 månaders ålder).

Edoxabandoserna som testades i Hokusai VTE PEDIATRICS fastställdes utifrån ålder och vikt. Dosreduktioner rekommenderades baserat på kliniska faktorer, inklusive njurfunktion och samtidig användning av P-gp-hämmare (tabell 12).

Tabell 12: Edoxabandos som testades i studien Hokusai VTE PEDIATRICS

Ålder vid datum för samtycke	Kroppsvikt	Dos (tablett) ^a	Dos (suspension) ^a	Dosreduktion ^b
12 till < 18 år	≥ 60 kg	60 mg	Ej tillämplig	45 mg
	≥ 30 och < 60 kg	45 mg	Ej tillämplig	30 mg
	< 5:e percentilen för ålder	30 mg	Ej tillämplig	Ej tillämplig
6 till < 12 år	<60 kg; dosering baserad på mg/kg	Ej tillämplig	1,2 mg/kg (maximalt 45 mg)	0,8 mg/kg (maximalt 45 mg)
2 till < 6 år	Dosering baserad på mg/kg	Ej tillämplig	1,4 mg/kg (maximalt 45 mg)	0,7 mg/kg (maximalt 24 mg)
6 månader till < 2 år	Dosering baserad på mg/kg	Ej tillämplig	1,5 mg/kg (maximalt 45 mg)	0,75 mg/kg (maximalt 24 mg)
> 28 dagar till < 6 månader	Dosering baserad på mg/kg	Ej tillämplig	0,8 mg/kg (maximalt 12 mg)	0,4 mg/kg (maximalt 6 mg)
Födelse (38 graviditetsveckor) till ≤ 28 dagar	Dosering baserad på mg/kg	Ej tillämplig	0,4 mg/kg (maximalt 6 mg)	0,4 mg/kg (maximalt 6 mg)

^a Försökspersonerna instruerades att ta edoxaban (tabletter eller granulat) oralt en gång dagligen, vid samma tid varje dag, med eller utan mat. Tabletterna skulle sväljas med ett glas vatten.

^b baserat på kliniska faktorer, inklusive njurfunktion (måttligt till svårt nedsatt njurfunktion med en uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) på 10–20, 20–35, 30–50 ml/min/1,73 m² för försökspersoner i åldern > 4 och ≤ 8 veckor, > 8 veckor och ≤ 2 år, > 2 och ≤ 12 år; eGFR 35–55 ml/min/1,73 m² för pojkar > 12 och < 18 år; och eGFR 30–50 ml/min/1,73 m² för flickor > 12 och < 18 år) och samtidig användning av P-gp-hämmare (t.ex. ciklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol).

Totalt 290 försökspersoner randomiserades till studien: 147 till edoxabangruppen och 143 till kontrollgruppen som fick standardvård. Av dessa tog 286 försökspersoner minst en dos studieläkemedel (mITT); 145 försökspersoner i edoxabangruppen och 141 försökspersoner i kontrollgruppen. Cirka hälften av det totala antalet försökspersoner var pojkar (52,4 %) och majoriteten var vita (177 [61,9 %] försökspersoner). Genomsnittlig vikt var 45,35 kg och genomsnittligt BMI var 20,4 kg/m². Totalt ingick 167 (58,4 %) försökspersoner i gruppen 12 till < 18 år; 44 (15,4 %) försökspersoner ingick i gruppen 6 till < 12 år; 31 (10,8 %) försökspersoner ingick i gruppen 2 till < 6 år; 28 (9,8 %) försökspersoner ingick i gruppen 6 månader till < 2 år och 16 (5,6 %) försökspersoner ingick i gruppen 0 till < 6 månader. Totalt hade 28 (19,3 %) barn i edoxabangruppen och 31 (22,0 %) barn i kontrollgruppen tumörer i anamnesen. Typen av indexhändelse var DVT med eller utan LE hos 125 (86,2 %) av 145 barn i edoxabangruppen och 121 (85,8 %) av 141 barn i kontrollgruppen, medan de återstående fallen, 20 (13,8 %) i edoxabangruppen och 20 (14,2 %) i kontrollgruppen, var LE utan DVT. DVT lokaliserades oftast till nedre extremiteterna (50 (34,5 %) och 44 (31,2 %) fall i edoxaban- respektive kontrollgruppen), övre extremiteterna (22 (15,2 %) jämfört med 24 (17,0 %)) och cerebrala venösa sinus (27 (18,6 %) jämfört med 21 (14,9 %)).

Riskkvoten för edoxabangruppen jämfört med kontrollgruppen som fick standardbehandling var 1,01 (95 % KI: 0,59 till 1,72). Den övre gränsen för 95 % KI (1,72) överskred den fördefinierade marginalen för icke-underlägsenhet på 1,5; därför bekräftades inte icke-underlägsenhet för edoxaban jämfört med standardbehandling (se tabell 13).

Tabell 13: Fastställt sammansatt primärt effektmått – huvudbehandlingsperiod (mITT-analysserie)

	Edoxaban (N = 145)	Standardbehandling (N = 141)
Försökspersoner med händelser (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Symtomatisk återkommande VTE (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
LE med eller utan DVT (n, %)	0	1 (0,7)
Fatal LE (n, %)	0	0
Icke-fatal LE (n, %)	0	1 (0,7)
Endast DVT (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Fatal DVT (n, %)	0	0
Icke-fatal DVT (n, %)	4 (2,8)	0
Oförklarligt dödsfall där VTE inte kunde uteslutas (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Ingen förändring eller utökning av trombotisk belastning baserat på bildtagning (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Riskkvot ^a	1,01	-
Två-sidigt 95 % KI för riskkvot	(0,59; 1,72)	-

KI = konfidensintervall; DVT = djup ventrombos; mITT = modifierad Intent-to-Treat; LE = lungembolism; TE = venös tromboembolism.

^a Riskkvot för edoxaban jämfört med standardbehandling.

Observera: Fastställt sammansatt primärt effektmått inkluderar symtomatisk återkommande VTE, dödsfall till följd av VTE och ingen förändring eller utökning av trombotisk belastning baserat på bildtagning.

Observera: Huvudbehandlingsperioden definieras som från randomisering till besöket i månad 3 + 3 dagar.

Det primära säkerhetsmåttet var en kombination av större blödningshändelser och CRNM-blödningshändelser som inträffade under huvudbehandlingsperioden (3 månader + 3 dagar).

Säkerhetsresultaten var jämförbara mellan edoxabangruppen respektive kontrollgruppen som fick standardbehandling. Totalt 3 (2,1 %) försökspersoner i edoxabangruppen och 5 (3,5 %) försökspersoner i kontrollgruppen fick minst 1 fastställd bekräftad större blödning och CRNM-blödning under huvudbehandlingsperioden och under pågående behandling [HR (95 % KI): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Edoxaban absorberas med maximala plasmakoncentrationer inom 1-2 timmar efter oral administrering av edoxabantabletter. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 62 %. Mat ökar den maximala exponeringen för edoxabantabletter i varierande grad, men har minimal effekt på total exponering. Edoxaban administrerades med eller utan mat i studierna ENGAGE AF-TIMI 48 och Hokusai-VTE samt pediatrika effekt- och säkerhetsstudier. Edoxaban är dåligt lösligt vid pH 6,0 eller högre. Samtidig administrering av protonpumpshämmare hade ingen relevant inverkan på exponeringen för edoxaban.

I en studie på 30 friska försökspersoner var både genomsnittliga AUC- och C_{max} -värden för 60 mg edoxaban administrerat peroralt i form av en krossad tablett blandad med äppelmos, eller via nasogastrisk sond efter suspension i vatten, bioekvivalenta med en intakt tablett. Med tanke på den förutsägbara och dosproportionella farmakokinetiska profilen hos edoxaban, gäller resultaten i denna studie avseende biotillgänglighet sannolikt även för lägre doser edoxaban.

Distribution

Fördelningen är bifasisk. Distributionsvolymen är 107 (19,9) liter, medelvärde (SD). Plasmaproteinbindningen *in vitro* är cirka 55 %. Det sker ingen kliniskt relevant ackumulering av edoxaban (ackumuleringskvot 1,14) vid dosering en gång dagligen. Jämviktskoncentrationer uppnås inom 3 dagar.

Metabolism

Oförändrat edoxaban är den dominerande formen i plasma. Edoxaban metaboliseras genom hydrolys (medierad av karboxylesteras 1), konjugering eller oxidation via CYP3A4/5 (<10 %). Edoxaban har tre aktiva metaboliter, den dominerande metaboliten (M-4) som bildas genom hydrolys är aktiv och når upp till mindre än 10 % av exponeringen för modersubstansen hos friska försökspersoner. Exponeringen för övriga metaboliter är mindre än 5 %. Edoxaban är substrat för effluxtransportören P-gp, men är inte substrat för upptagstransportörer såsom den organiska anjontransporterande polypeptiden OATP1B1, de organiska anjontransportörerna OAT1 eller OAT3 eller den organiska katjontransportören OCT2. Dess aktiva metabolit är substrat för OATP1B1.

Eliminering

Hos friska försökspersoner uppskattas total clearance till 22 (± 3) liter/timme; 50 % elimineras via njurarna (11 liter/timme). Njurclearance står för eliminering av cirka 35 % av den administrerade dosen. Metabolism och biliär/intestinal exkretion står för den återstående elimineringen. Vid oral administrering är $t_{1/2}$ 10-14 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Edoxaban uppvisar ungefär dosproportionell farmakokinetik vid doser på 15 mg till 60 mg hos friska försökspersoner.

Särskilda populationer

Äldre

Efter att ha tagit hänsyn till njurfunktion och kroppsvikt hade åldern ingen ytterligare kliniskt signifikant effekt på edoxabans farmakokinetik i en populationsfarmakokinetisk analys av den pivotala fas 3-studien på NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Nedsatt njurfunktion

AUC i plasma hos försökspersoner med lätt ($\text{CrCl} > 50\text{-}80$ ml/min), måttligt ($\text{CrCl} 30\text{-}50$ ml/min) och svårt ($\text{CrCl} < 30$ ml/min, men som inte genomgår dialys) nedsatt njurfunktion ökade med 32 %, 74 % respektive 72 % i förhållande till försökspersoner med normal njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion förändras metabolitprofilen och en större mängd aktiva metaboliter bildas.

Det finns en linjär korrelation mellan plasmakoncentrationen av edoxaban och anti-FXa-aktiviteten oavsett njurfunktion.

Försökspersoner med ESRD som genomgick peritonealdialys hade 93 % högre total exponering i förhållande till friska försökspersoner.

Populationsfarmakokinetiska modeller indikerar att exponeringen ungefär fördubblas hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} 15\text{-}29$ ml/min) i förhållande till patienter med normal njurfunktion.

Tabell 14 nedan visar anti-FXa-aktivitet per CrCl -kategori för edoxaban för varje indikation.

Tabell 14: Anti-FXa-aktivitet för edoxaban per CrCl

Edoxabandos	CrCl (ml/min)	Anti-FXa-aktivitet för edoxaban efter dosering (IE/ml) ¹	Anti-FXa-aktivitet för edoxaban före dosering (IE/ml) ²
Median [intervall 2,5–97,5 %]			
Förebyggande av stroke och systemisk embolism: NVAF			
30 mg en gång dagligen	≥ 30 till ≤ 50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg en gång dagligen *	> 50 till ≤ 70	4,52 [0,38–7,64]	0,83 [0,16–2,61]
	> 70 till ≤ 90	4,12 [0,19–7,55]	0,68 [0,05–2,33]
	> 90 till ≤ 110	3,82 [0,36–7,39]	0,60 [0,14–3,57]
	> 110 till ≤ 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 och förebyggande av återkommande DVT och LE (VTE)			
30 mg en gång dagligen	≥ 30 till ≤ 50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg en gång dagligen *	> 50 till ≤ 70	3,42 [0,19–6,13]	0,34 [0,00–3,10]
	> 70 till ≤ 90	2,97 [0,24–5,82]	0,24 [0,00–1,77]
	> 90 till ≤ 110	2,82 [0,14–5,31]	0,20 [0,00–2,52]
	> 110 till ≤ 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]

* Dosreduktion till 30 mg vid låg kroppsvikt ≤ 60 kg eller med specifika samtidigt administrerade P-gp-hämmare

¹ Efter dosering motsvarar C_{max} (prover efter dosering togs 1–3 timmar efter administrering av edoxaban)

² Före dosering motsvarar C_{min}

Även om behandling med edoxaban inte kräver rutinmässig kontroll kan effekten på antikoagulation beräknas med hjälp av ett kalibrerat kvantitativt anti-FXa-test som kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut i speciella situationer som t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se även avsnitt 4.4).

Fyra timmars hemodialysbehandling reducerade total edoxabanexponering med mindre än 9 %.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion uppvisade farmakokinetik och farmakodynamik som var jämförbar med deras matchande friska kontrollgrupp. Edoxaban har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Kön

Efter att ha tagit hänsyn till kroppsvikt hade könet ingen ytterligare kliniskt signifikant effekt på edoxabans farmakokinetik i en populationsfarmakokinetisk analys av fas 3-studien på NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etniskt ursprung

I en populationsfarmakokinetisk analys av studien ENGAGE AF-TIMI 48 var maximal och total exponering hos asiatiska patienter och icke-asiatiska patienter jämförbar.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för edoxaban utvärderades hos 208 pediatriska försökspersoner i tre kliniska studier (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE och en farmakokinetisk/farmakodynamisk endosstudie) genom användning av en populationsfarmakokinetisk (PopPK) modell. Farmakokinetiska data för 141 pediatriska försökspersoner som deltog i Hokusai VTE PEDIATRICS och ENNOBLE-ATE ingick i PopPK-analysen. Exponeringen för edoxaban hos pediatriska försökspersoner tenderade att ligga inom det exponeringsintervall som observerades hos vuxna patienter, men hos ungdomar i åldern 12 till < 18 år sågs en underexponering på 20–30 % jämfört med hos vuxna som fick edoxaban 60 mg-tabletter. I Hokusai VTE PEDIATRICS och ENNOBLE-ATE var de observerade geometriska genomsnittliga dalexponeringarna för edoxaban i den pediatriska populationen 7,8 ng/ml hos försökspersoner i åldern 0 till < 6 månader (N = 9), 8,6 ng/ml hos försökspersoner i åldern 6 månader till < 2 år (N = 19), 7,4 ng/ml hos försökspersoner i åldern 2 till < 6 år (N = 36), 13,7 ng/ml hos försökspersoner i åldern 6 till < 12 år (N = 38) och 10,8 ng/ml hos försökspersoner i åldern 12 till < 18 år (N = 39).

Kroppsvikt

I en populationsfarmakokinetisk analys av studien ENGAGE AF-TIMI 48 på NVAF ökade $C_{\max}$ och AUC hos patienter med låg median kroppsvikt (55 kg) med 40 % respektive 13 % jämfört med patienter med hög median kroppsvikt (84 kg). I kliniska fas 3-studier (båda indikationerna NVAF och VTE) fick patienter med kroppsvikt ≤ 60 kg 50 % reduktion av edoxabandosen och fick likartad effekt och mindre blödning jämfört med warfarin.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

PT, INR, aPTT och anti-FXa korrelerar linjärt med edoxabankoncentrationerna hos vuxna. En linjär korrelation observerades också mellan anti-FXa-aktivitet och plasmakoncentrationer av edoxaban hos pediatriska patienter från födseln upp till 18 års ålder. Totalt sett var de farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållandena likartade för pediatriska patienter från födseln upp till 18 års ålder och vuxna VTE-patienter. Variabiliteten i farmakodynamik gav dock upphov till betydande osäkerhet vid bedömningen av detta förhållande.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet eller fototoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologi

Edoxaban visade vaginal blödning vid högre doser hos råttor och kanin, men hade inga effekter på reproduktionsförmågan hos föräldraråttor.

Hos råttor sågs inga effekter på fertiliteten hos hanar eller honor.

I reproduktionsstudier på djur visade kanin ökad incidens av gallblåseförändringar vid en dos på 200 mg/kg, som är cirka 65 gånger den högsta rekommenderade humana dosen (MRHD) på 60 mg/dag baserat på total kroppsytta i mg/m^2 . Ökade dräktighetsförluster efter implantation förekom hos råttor vid 300 mg/kg/dag (cirka 49 gånger MRHD) respektive hos kanin vid 200 mg/kg/dag (cirka 65 gånger MRHD).

Edoxaban utsöndras i mjölken hos lakterande råttor.

Miljöriskbedömning

Den aktiva substansen edoxabantosilat är långlivad i miljön (beträffande anvisningar för destruktion, se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)
Pregelatiniserad stärkelse
Krospovidon (E1202)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Hypromellos (E464)
Makrogol (8000)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Karnaubavax

Roteas 15 mg filmdragerade tabletter

Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

Roteas 30 mg filmdragerade tabletter

Röd järnoxid (E172)

Roteas 60 mg filmdragerade tabletter

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Roteas 15 mg filmdragerade tabletter

Blister av PVC/aluminium i förpackningar med 10 filmdragerade tabletter.
Endosblister av PVC/aluminium i förpackningar med 10 x 1 filmdragerade tabletter.

Roteas 30 mg filmdragerade tabletter

Blister av PVC/aluminium i förpackningar med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter.

Endosblister av PVC/aluminium i förpackningar med 10 x 1, 50 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter.

Burkar av HDPE med skruvlock av PP som innehåller 90 filmdragerade tabletter.

Roteas 60 mg filmdragerade tabletter

Blister av PVC/aluminium i förpackningar med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter.

Endosblister av PVC/aluminium i förpackningar med 10 x 1, 50 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter.

Burkar av HDPE med skruvlock av PP som innehåller 90 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roteas 15 mg filmdragerade tabletter

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg filmdragerade tabletter

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

Roteas 60 mg filmdragerade tabletter

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 april 2017

Datum för den senaste förnyelsen: 09 december 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Roteas i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehåll och format för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationskanaler, distributionssätt och eventuella ytterligare aspekter på programmet.

Syftet med utbildningsprogrammet är att minska risken för allvarliga blödningar hos patienter som behandlas med Roteas genom att säkerställa förskrivarnas medvetenhet och ge vägledning om lämpligt patienturval, korrekt dosering samt riskhantering.

Programmet syftar även till att säkerställa att läkare som avser att förskriva Roteas känner till patientkortet och att kortet ges till och går igenom med samtliga patienter som behandlas med Roteas.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där Roteas saluförs säkerställa att alla läkare som förväntas använda Roteas får följande utbildningsmaterial:

- Produktresumé
- Förskrivningsguide för läkare
- Patientkort

Förskrivningsguiden för läkare ska innehålla följande väsentliga information:

- Relevant information om blödningsrisken
- Uppgifter om den population som eventuellt löper högre blödningsrisk
- Kontraindikationer
- Rekommendationer för dosjustering i riskpopulationer, inklusive patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, låg kroppsvikt och samtidig användning av vissa P-gp-hämmare
- Vägledning om byte från eller till Roteas-behandling
- Vägledning rörande kirurgi eller invasiva ingrepp och temporär utsättning
- Hantering av överdosering och blödning
- Användning av koagulationstester och hur de tolkas
- Att alla patienter får ett patientkort och rådgivning om:
 - Tecken och symtom på blödning och när patienten måste söka läkare
 - Betydelsen av följsamhet till behandlingen
 - Nödvändigheten att alltid ha patientkortet med sig
 - Behovet av att informera läkarna om att patienten tar Roteas om han/hon måste opereras eller genomgå invasiva ingrepp

Patientkortet bör innehålla följande väsentliga säkerhetsinformation:

- Tecken och symtom på blödning och när patienten måste söka läkare
- Betydelsen av följsamhet till behandlingen
- Nödvändigheten att alltid ha patientkortet med sig
- Behovet av att informera läkarna om att patienten tar Roteas om han/hon måste opereras eller genomgå invasiva ingrepp

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG FÖR 15 MG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Roteas 15 mg filmdragerade tabletter
edoxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg edoxaban (som tosilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 filmdragerade tabletter
10 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Roteas 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER MED 10 FILMDRAGERADE TABLETTER FÖR 15 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Roteas 15 mg filmdragerade tabletter
edoxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING
--

Berlin-Chemie (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ENDOSBLISTER MED 10 x 1 FILMDRAGERADE TABLETTER FÖR 15 MG
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Roteas 15 mg filmdragerade tabletter
edoxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING
--

Berlin-Chemie (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG FÖR 30 MG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Roteas 30 mg filmdragerade tabletter
edoxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg edoxaban (som tosilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Roteas 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER MED 10 FILMDRAGERADE TABLETTER FÖR 30 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Roteas 30 mg filmdragerade tabletter
edoxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

Berlin-Chemie (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER MED 14 FILMDRAGERADE TABLETTER FÖR 30 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Roteas 30 mg filmdragerade tabletter
edoxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

Berlin-Chemie (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån, Tis, Ons, Tors, Fre, Lör, Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ENDOSBLISTER MED 10 x 1 FILMDRAGERADE TABLETTER FÖR 30 MG
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Roteas 30 mg filmdragerade tabletter
edoxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING
--

Berlin-Chemie (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTRE KARTONG OCH ETIKETT FÖR HDPE-BURK FÖR 30 MG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Roteas 30 mg filmdragerade tabletter
edoxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg edoxaban (som tosilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

90 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1152/029 90 filmdragerade tabletter (HDPE-burk)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel. (gäller endast burketikett)

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Roteas 30 mg (gäller endast yttre kartong, gäller inte burketikett)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. (gäller endast yttre kartong, gäller inte burketikett)

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC (gäller endast yttre kartong, gäller inte burketikett)
SN (gäller endast yttre kartong, gäller inte burketikett)
NN (gäller endast yttre kartong, gäller inte burketikett)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG FÖR 60 MG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Roteas 60 mg filmdragerade tabletter
edoxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg edoxaban (som tosilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Roteas 60 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER MED 10 FILMDRAGERADE TABLETTER FÖR 60 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Roteas 60 mg filmdragerade tabletter
edoxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

Berlin-Chemie (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER MED 14 FILMDRAGERADE TABLETTER FÖR 60 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Roteas 60 mg filmdragerade tabletter
edoxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

Berlin-Chemie (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån, Tis, Ons, Tors, Fre, Lör, Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**ENDOSBLISTER MED 10 x 1 FILMDRAGERADE TABLETTER FÖR 60 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Roteas 60 mg filmdragerade tabletter

edoxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

Berlin-Chemie (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTRE KARTONG OCH ETIKETT FÖR HDPE-BURK FÖR 60 MG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Roteas 60 mg filmdragerade tabletter
edoxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg edoxaban (som tosilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

90 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1152/030 90 filmdragerade tabletter (HDPE-burk)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel. (gäller endast burketikett)

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Roteas 60 mg (gäller endast yttre kartong, gäller inte burketikett)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. (gäller endast yttre kartong, gäller inte burketikett)

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC (gäller endast yttre kartong, gäller inte burketikett)
SN (gäller endast yttre kartong, gäller inte burketikett)
NN (gäller endast yttre kartong, gäller inte burketikett)

PATIENTKORT

PATIENTKORT

Roteas

filmdragerade tabletter

edoxaban

Ha alltid detta kort med dig.

Visa det för hälso- och sjukvårdspersonal, apotekspersonal, kirurg eller tandläkare före medicinsk behandling eller operation.

PATIENTINFORMATION

Patientens namn:

Födelsedatum:

I nödsituation, kontakta:

Namn:

Telefonnummer:

BEHANDLINGSINFORMATION

(Ifylls av läkare)

Roteas har ordinerats i en dos på: mg en gång dagligen

Började den / (mm/åå)

Blodgrupp:

Andra läkemedel/tillstånd:

FÖRSKRIVARINFORMATION

För mer information eller vid nödsituation, kontakta:

Läkarens namn:

Telefonnummer, praktikens stämpel:

Läkarens namnteckning:

INFORMATION FÖR HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL

- Roteas är ett oralt antikoagulans som är en faktor Xa-hämmare.
- När det behövs en invasiv åtgärd ska Roteas sättas ut minst 24 timmar före och lämplig försiktighet iakttas.
- Roteas kan öka blödningsrisken. Vid kliniskt signifikant blödning avbryts behandlingen omedelbart.

- Koagulationstester såsom internationell normaliserad kvot (INR), protrombintid (PT) eller aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) är inte användbara mått på effekten av Roteas. En kalibrerad anti-faktor Xa-analys kan bidra med information inför kliniska beslut.

Se produktresumén för mer information.

Berlin-Chemie [LOGO]

OM DIN BEHANDLING

Du har ordinerats Roteas, ett blodförtunnande läkemedel, som förtunnar ditt blod och bidrar till att förhindra att du får blodproppar. Det är viktigt att du tar ditt läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar.

- Om du missar en dos ska du ta den omedelbart och sedan fortsätta följande dag som vanligt – ta inte dubbel ordinerad dos samma dag.
- Börja inte ta andra läkemedel (däribland receptfria) utan att rådfråga läkare.
- Sluta inte att ta Roteas utan att rådfråga läkare, eftersom det kan öka risken för att du får en blodpropp.
- Läs bipacksedeln som finns i varje förpackning med Roteas.

NÄR DU SKA SÖKA LÄKARE

RISK FÖR BLÖDNING

När du tar ett blodförtunnande läkemedel såsom Roteas kan risken för blödning öka. Det är därför viktigt att du är uppmärksam på eventuella tecken och symtom på blödning och att du **omedelbart** talar med läkare om du får något av följande:

- blåmärken eller blödning under huden
- blod i urinen
- upphostning av blod
- uppkräkning av blod eller material som ser ut som kaffesump
- näsblod eller sår som tar lång tid att sluta blöda
- svartfärgad avföring
- yrsel eller plötslig huvudvärk
- oförklarlig trötthet
- onormal blödning från slidan, däribland kraftigare eller långvariga menstruationer.

Tala med läkare om du får några ovanliga symtom.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Roteas 15 mg filmdragerade tabletter
Roteas 30 mg filmdragerade tabletter
Roteas 60 mg filmdragerade tabletter
edoxaban

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Roteas är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Roteas
3. Hur du tar Roteas
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Roteas ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Roteas är och vad det används för

Roteas innehåller den aktiva substansen edoxaban och tillhör en grupp läkemedel som kallas antikoagulantia (blodförtunnande). Detta läkemedel bidrar till att förhindra att blodproppar bildas genom att blockera aktiviteten hos faktor Xa, som är en viktig komponent vid levrings av blodet.

Roteas används till vuxna för att:

- **förhindra blodproppar i hjärnan (stroke) och i andra blodkärl i kroppen** om du har en form av oregelbunden hjärtrytm som kallas icke-valvulärt förmaksflimmer och ytterligare minst en riskfaktor, t.ex. hjärtsvikt, tidigare slaganfall (stroke) eller högt blodtryck
- **behandla blodproppar i venerna i benen (djup ventrombos) och i blodkärlen i lungorna (lungemboli)** och för att **förhindra att blodproppar återkommer** i blodkärlen i benen och/eller lungorna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Roteas

Ta inte Roteas

- om du är allergisk mot edoxaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har en pågående blödning
- om du har en sjukdom eller ett tillstånd som ökar risken för allvarlig blödning (t.ex. magsår, skada eller blödning i hjärnan, eller nyligen genomgången kirurgi i hjärnan eller ögonen)
- om du tar andra läkemedel för att hindra blodet att levrar sig (t.ex. warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban eller heparin), förutom vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen
- om du har en leversjukdom som leder till ökad blödningsrisk
- om du har okontrollerat högt blodtryck
- om du är gravid eller ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Roteas:

- om du har ökad risk för blödning, som kan vara fallet om du har någon av följande sjukdomar:
 - njursjukdom i slutstadiet eller om du får dialys
 - allvarlig leversjukdom
 - blödningsrubbingar
 - problem med blodkärlen i ögonbotten (retinopati)
 - om du nyligen har haft en blödning i hjärnan (intrakraniell eller intracerebral blödning)
 - problem med blodkärlen i hjärnan eller ryggraden
- om du har en mekanisk hjärklaff.

Roteas 15 mg ska endast användas vid byte från Roteas 30 mg till en K-vitaminantagonist (t.ex. warfarin) (se avsnitt 3, Hur du tar Roteas).

Var särskilt försiktig med Roteas

- om du vet att du har en sjukdom som kallas antifosfolipidsyndrom (en störning i immunsystemet som ökar risken för att få blodproppar) ska du informera din läkare, som kommer att besluta om behandlingen kan behöva ändras.

Om du behöver genomgå en operation

- är det mycket viktigt att ta Roteas före och efter operationen vid exakt de tidpunkter som läkaren säger. Om möjligt ska du sluta att ta Roteas minst 24 timmar före en operation. Läkaren kommer att bestämma när du ska börja med Roteas igen. I akuta situationer kommer läkaren att bestämma vilka åtgärder som behöver vidtas när det gäller Roteas.

Barn och ungdomar

Roteas rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Roteas

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du tar något av följande:

- vissa läkemedel mot svampinfektioner (t.ex. ketokonazol)
- läkemedel för behandling av onormal hjärtrytm (t.ex. dronedaron, kinidin, verapamil)
- andra läkemedel som minskar blodets förmåga att levera sig (t.ex. heparin, klopidoogrel eller K-vitaminantagonister såsom warfarin, acenokumarol, fenprokumon eller dabigatran, rivaroxaban, apixaban)
- antibiotika (t.ex. erytromycin, klaritromycin)
- läkemedel som förhindrar att organ stöts bort efter transplantation (t.ex. ciklosporin)
- antiinflammatoriska och smärtlindrande läkemedel (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra)
- antidepressiva läkemedel, så kallade selektiva serotoninåterupptagshämmare eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Roteas, eftersom dessa läkemedel kan öka effekterna av Roteas och risken för oönskad blödning. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Roteas och om du behöver övervakas.

Om du tar något av följande:

- vissa läkemedel för behandling av epilepsi (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
- johannesört, ett växtbaserat läkemedel som används mot ångest och lindrig depression
- rifampicin, ett antibiotikum.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Roteas, eftersom effekten av Roteas kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Roteas och om du behöver övervakas.

Graviditet och amning

Ta inte Roteas om du är gravid eller ammar. Om det finns risk för att du kan bli gravid ska du använda ett tillförlitligt preventivmedel under tiden du tar Roteas. Om du blir gravid under tiden du tar Roteas ska du omedelbart tala om det för din läkare, som kommer att bestämma hur du ska behandlas.

Körförmåga och användning av maskiner

Roteas har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

3. Hur du tar Roteas

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är en **60 mg** tablett en gång dagligen.

- **Om du har nedsatt njurfunktion**, kan läkaren minska dosen till en **30 mg** tablett en gång dagligen.
- **Om din kroppsvikt är 60 kg eller lägre** är den rekommenderade dosen en **30 mg** tablett en gång dagligen.
- **Om din läkare har skrivit ut läkemedel som kallas P-gp-hämmare:** ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol är den rekommenderade dosen en **30 mg** tablett en gång dagligen.

Hur du tar tabletten

Svälj ned tabletten, helst med vatten.
Roteas kan tas med eller utan mat.

Om det är svårt för dig att svälja tabletten hel, tala med läkaren om andra sätt att ta Roteas. Tabletten kan krossas och blandas med vatten eller äppelmos omedelbart innan du tar den. Om det skulle behövas kan läkaren också ge dig den krossade Roteas-tabletten genom en sond via näsan (nasogastrisk sond) eller en sond i magen (näringssond).

Läkaren kan ändra din blodförtunnande behandling enligt följande:

Byte från K-vitaminantagonister (t.ex. warfarin) till Roteas

Sluta att ta K-vitaminantagonisten (t.ex. warfarin). Läkaren kommer att behöva ta blodprover och informerar dig om när du ska börja ta Roteas.

Byte från orala (tas via munnen) blodförtunnande medel som inte är K-vitaminantagonister (dabigatran, rivaroxaban eller apixaban) till Roteas

Sluta att ta de tidigare läkemedlen (t.ex. dabigatran, rivaroxaban eller apixaban) och börja med Roteas vid tidpunkten för nästa planerade dos.

Byte från parenteralt (injicerat) blodförtunnande medel (t.ex. heparin) till Roteas

Sluta att ta det blodförtunnande medlet (t.ex. heparin) och börja med Roteas vid tidpunkten för nästa planerade dos av det blodförtunnande medlet.

Byte från Roteas till K-vitaminantagonister (t.ex. warfarin)

Om du för närvarande tar 60 mg Roteas:

Läkaren kommer att säga till dig att minska dosen av Roteas till en 30 mg tablett en gång dagligen och att ta den tillsammans med en K-vitaminantagonist (t.ex. warfarin). Läkaren kommer att behöva ta blodprover och informerar dig om när du ska sluta ta Roteas.

Om du för närvarande tar 30 mg (minskad dos) Roteas:

Läkaren kommer att säga till dig att minska dosen av Roteas till en 15 mg tablett en gång dagligen och att ta den tillsammans med en K-vitaminantagonist (t.ex. warfarin). Läkaren kommer att behöva ta blodprover och informerar dig om när du ska sluta ta Roteas.

Byte från Roteas till blodförtunnande medel som inte är K-vitaminantagonister (dabigatran, rivaroxaban eller apixaban)

Sluta ta Roteas och börja med det blodförtunnande medlet som inte är en K-vitaminantagonist (t.ex. dabigatran, rivaroxaban eller apixaban) vid tidpunkten för nästa planerade dos av Roteas.

Byte från Roteas till parenterala (injicerade) blodförtunnande medel (t.ex. heparin)

Sluta ta Roteas och börja med det parenterala (injicerade) blodförtunnande medlet (t.ex. heparin) vid tidpunkten för nästa planerade dos av Roteas.

Patienter som genomgår elkonvertering:

Om din oregelbundna hjärtrytm behöver återställas till normal rytm, genom en procedur som kallas elkonvertering, ska du ta Roteas vid de tidpunkter som din läkare ordinerat för att förhindra att blodet lever sig i hjärnan och andra blodkärl i kroppen.

Om du har tagit för stor mängd av Roteas

Tala omedelbart om för läkare om du har tagit för många tabletter Roteas.

Om du tar mer Roteas än vad som rekommenderas, kan risken för blödning öka.

Om du har glömt att ta Roteas

Du ska ta tabletten omedelbart och sedan fortsätta nästa dag med en tablett dagligen som vanligt. Ta inte dubbel dos samma dag för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Roteas

Sluta inte att ta Roteas utan att först tala med läkare, eftersom Roteas behandlar och förebygger allvarliga tillstånd.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Liksom andra liknande läkemedel (läkemedel som minskar risken för blodpropp) kan Roteas orsaka blödning som kan vara livshotande. I vissa fall kanske blödningen inte är synlig.

Om du får någon blödning som inte slutar av sig själv eller om du får tecken på kraftig blödning (ovanlig svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad) ska du omedelbart kontakta läkare. Läkaren kan bestämma att du ska övervakas noggrannare eller ändra ditt läkemedel.

Samlad lista över möjliga biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- magont
- onormala levervärden (visas i blodprover)
- blödning i huden eller under huden
- anemi (lågt antal röda blodkroppar)
- näsblod
- blödning från slidan
- utslag
- blödning i tarmen
- blödning från mun och/eller svalg
- blod i urinen
- blödning efter en skada (punktion)
- blödning i magsäcken
- yrsel
- illamående
- huvudvärk
- klåda.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- blödning i ögonen
- blödning från ett kirurgiskt sår efter en operation
- blodiga upphostningar
- blödning i hjärnan
- andra typer av blödningar
- lågt antal blodplättar i blodet (vilket kan påverka koagulationen)
- allergisk reaktion
- nässelfeber.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- blödning i musklerna
- blödning i leder
- blödning i buken
- blödning i hjärtat
- blödning inuti skallen
- blödning efter en kirurgisk åtgärd
- svår allergisk reaktion (allergisk chock)
- svullnad i någon del av kroppen på grund av allergisk reaktion.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- blödning i njurarna, ibland med blod i urinen, vilket leder till att njurarna inte kan fungera korrekt (antikoagulansrelaterad nefropati).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Roteas ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på varje blister eller burk efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är edoxaban (som tosilat).

Roteas 15 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 15 mg edoxaban (som tosilat).

Roteas 30 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 30 mg edoxaban (som tosilat).

Roteas 60 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 60 mg edoxaban (som tosilat).

- Övriga innehållsämnen är:

Roteas 15 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna: mannitol (E421), pregelatiniserad stärkelse, krospovidon (E1202), hydroxipropylcellulosa (E463), magnesiumstearat (E470b).

Filmdragering: hypromellos (E464), makrogol (8000), titandioxid (E171), talk (E553b), karnaubavax, röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172).

Roteas 30 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna: mannitol (E421), pregelatiniserad stärkelse, krospovidon (E1202), hydroxipropylcellulosa (E463), magnesiumstearat (E470b).

Filmdragering: hypromellos (E464), makrogol (8000), titandioxid (E171), talk (E553b), karnaubavax, röd järnoxid (E172).

Roteas 60 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna: mannitol (E421), pregelatiniserad stärkelse, krospovidon (E1202), hydroxipropylcellulosa (E463), magnesiumstearat (E470b).

Filmdragering: hypromellos (E464), makrogol (8000), titandioxid (E171), talk (E553b), karnaubavax, gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Roteas 15 mg filmdragerade tabletter är orange, runda (6,7 mm i diameter) och märkta med "DSC L15" på ena sidan.

De levereras i blister i kartonger med 10 filmdragerade tabletter eller endosblister i kartonger med 10 x 1 filmdragerade tabletter.

Roteas 30 mg filmdragerade tabletter är rosa, runda (8,5 mm i diameter) och märkta med "DSC L30" på ena sidan.

De levereras i blister i kartonger med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter eller endosblister i kartonger med 10 x 1, 50 x 1 eller 100 x 1 filmdragerade tabletter eller i burkar om 90 filmdragerade tabletter.

Roteas 60 mg filmdragerade tabletter är gula, runda (10,5 mm i diameter) och märkta med ”DSC L60” på ena sidan.

De levereras i blister i kartonger med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter eller endosblister i kartonger med 10 x 1, 50 x 1 eller 100 x 1 filmdragerade tabletter eller i burkar om 90 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

Tillverkare

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.