

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lixiana 15 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer, såsom kronisk hjärtsvikt, hypertoni, ålder  $\geq 75$  år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA).

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungembolism (LE), samt 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 behandlingduration (minst 3 månader) bör baseras på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången operation, trauma, immobilisering) och längre behandlingduration 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  $\leq 60$  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 en gång dagligen
Dosrekommendation för patienter med en eller flera av följande kliniska faktorer:		
Nedsatt njurfunktion	<i>Måttligt eller svårt (CrCL 15-50 ml/min)</i>	30 mg en gång dagligen
Låg kroppsvikt	$\leq 60$ kg	
P-gp-hämmare	<i>Ciklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol</i>	

#### Missad dos

Om en dos av Lixiana 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 Lixiana

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**

Byte till Lixiana		
Från	Till	Rekommendation
K-vitaminantagonist (VKA)	Lixiana	Avbryt behandlingen med VKA och påbörja behandling med Lixiana när den internationella normaliserade kvoten (INR) är $\leq 2,5$ .
Andra orala antikoagulantia än VKA <ul style="list-style-type: none"> <li>• dabigatran</li> <li>• rivaroxaban</li> <li>• apixaban</li> </ul>	Lixiana	Avbryt behandling med dabigatran, rivaroxaban eller apixaban och påbörja behandling med Lixiana vid tidpunkten för nästa dos av oralt antikoagulans (se avsnitt 5.1).
Parenterala antikoagulantia	Lixiana	Dessa läkemedel ska inte ges samtidigt. Subkutant antikoagulans (dvs. lågmolekylärt heparin, fondaparinux): avbryt behandlingen med subkutant antikoagulans och påbörja behandling med Lixiana vid tidpunkten för nästa planerade dos av subkutant antikoagulans.
		Intravenöst ofraktionerat heparin (UFH): avbryt infusionen och påbörja behandling med Lixiana 4 timmar senare.

Byte från Lixiana		
Från	Till	Rekommendation
Lixiana	K-vitaminantagonist (VKA)	<p>Det finns risk för otillräcklig antikoagulation under övergången från Lixiana till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation bör säkerställas under varje övergång till alternativt antikoagulans.</p> <p><i>Oralt alternativ:</i> till patienter som för närvarande får en dos på 60 mg ges en dos av Lixiana på 30 mg en gång dagligen tillsammans med en lämplig VKA-dos.</p> <p>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 Lixiana på 15 mg en gång dagligen tillsammans med en lämplig VKA-dos.</p> <p>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.</p> <p>När en INR på <math>\geq 2,0</math> har uppnåtts, bör behandling med Lixiana avbrytas. De flesta patienter (85 %) bör kunna uppnå en INR på <math>\geq 2,0</math> inom 14 dagar med samtidig administrering av Lixiana och VKA. Efter 14 dagar rekommenderas att administreringen av Lixiana avbryts och VKA fortsätter att titreras för att uppnå en INR mellan 2 och 3.</p> <p>Under de första 14 dagarna med samtidig behandling rekommenderas att INR mäts minst 3 gånger precis före intag av den dagliga dosen av Lixiana för att minimera påverkan av Lixiana på INR-mätningar. Samtidig behandling med Lixiana och VKA kan öka INR efter Lixianadosen med upp till 46 %.</p> <p><i>Parenteralt alternativ:</i> avbryt behandlingen med Lixiana och ge parenteralt antikoagulans och VKA vid tidpunkten för nästa planerade dos av Lixiana. När en stabil INR på <math>\geq 2,0</math> uppnåtts, bör behandlingen med parenteralt antikoagulans avbrytas och behandling med VKA fortsätta.</p>
Lixiana	Andra orala antikoagulantia än VKA	Avbryt behandling med Lixiana och påbörja behandling med icke-VKA-antikoagulans vid tidpunkten för nästa planerade dos av Lixiana.
Lixiana	Parenterala antikoagulantia	Dessa medel bör inte ges samtidigt. Avbryt behandling med Lixiana och påbörja behandling med parenteralt antikoagulans vid tidpunkten för nästa planerade dos av Lixiana.

## Särskilda populationer

### *Bedömning av njurfunktion:*

- Njurfunktionen bör bedömas hos alla patienter genom att man beräknar kreatininclearance (CrCL) innan behandling med Lixiana påbörjas för att utesluta patienter med terminal njursjukdom (dvs. CrCL < 15 ml/min), för att använda korrekt dos av Lixiana 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 Lixiana hos patienter med ökad kreatininclearance (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 Lixiana var Cockcroft-Gault. Formeln är som följer:

- För kreatinin i µmol/l:

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

- 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 Lixiana.

### *Nedsatt njurfunktion*

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

Hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (CrCL >15-50 ml/min) är rekommenderad dos 30 mg Lixiana 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 Lixiana (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Lixiana 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 Lixiana (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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

Patienter med förhöjda leverenzymvärden (ALAT/ASAT >2 x övre normalgräns) eller totalt bilirubin  $\geq 1,5$  x övre normalgräns exkluderades i kliniska prövningar. Därför bör Lixiana användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2). Innan behandling med Lixiana påbörjas, bör leverfunktionstester utföras.

### *Kroppsvikt*

Hos patienter med en kroppsvikt på  $\leq 60$  kg är rekommenderad dos 30 mg Lixiana en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

### Äldre

Inga dosjusteringar behövs (se avsnitt 5.2).

### Kön

Inga dosjusteringar behövs (se avsnitt 5.2).

### Samtidig användning av Lixiana och P-glykoprotein (P-gp)-hämmare

Hos patienter som samtidigt tar Lixiana och följande P-gp-hämmare: ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol, är rekommenderad dos 30 mg Lixiana en gång dagligen (se avsnitt 4.5).

Ingen dosreduktion behövs vid samtidig användning av amiodaron, kinidin eller verapamil (se avsnitt 4.5).

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

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Lixiana för barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Patienter som genomgår elkonvertering

Behandling med Lixiana 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 Lixiana 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 Lixiana på behandlingsdagen.

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

### Administreringssätt

För oral användning.

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

## 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. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (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

Lixiana 15 mg är inte indicerat som monoterapi, eftersom det kan resultera i minskad effekt. Det är endast indicerat vid byte från Lixiana 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. Lixiana, liksom andra antikoagulantia, bör användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsrisk. Administrering av Lixiana 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 standardlaborrietester.

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

##### Nedsatt njurfunktion

AUC i plasma hos försökspersoner med lätt (CrCL >50-80 ml/min), måttligt (CrCL 30-50 ml/min) och svårt (CrCL <30 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 Lixiana (se avsnitt 4.2 och 5.2).

##### Njurfunktion vid NVAF

En tendens till minskad effekt med ökad kreatininclearance observerades för edoxaban jämfört med välskött warfarinbehandling (se avsnitt 5.1). Edoxaban bör därför bara användas till patienter med NVAF och hög kreatininclearance efter noggrann utvärdering av den individuella tromboemboliska risken och blödningsrisken.

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

##### Nedsatt leverfunktion

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

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

Patienter med förhöjda leverenzymvärden (ALAT/ASAT >2 x övre normalgräns) eller totalt bilirubin  $\geq 1,5$  x övre normalgräns exkluderades i kliniska prövningar. Därför ska Lixiana användas med försiktighet i denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2). Innan behandling med Lixiana påbörjas ska leverfunktionstester utföras.

Regelbunden övervakning rekommenderas för patienter som behandlas med Lixiana 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 Lixiana 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 Lixiana, ska den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp. Lixiana 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 antikoagulans och byt därefter till Lixiana en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

#### Antikoagulantia, trombocyttaggregationshämmare och trombolytika

Samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostas kan öka risken för blödning. Dessa omfattar acetylsalicylsyra (ASA), trombocyttaggregationshämmare (P2Y<sub>12</sub>-receptorhämmare), andra antitrombotiska medel, fibrinolytisk behandling 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

Lixiana rekommenderas inte som ett alternativ till ofraktionerat heparin 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.

#### Laboratorieparametrar för koagulation

Även om behandling med edoxaban inte kräver rutinmässig kontroll, kan effekten på antikoagulation beräknas med ett kalibrerat kvantitativt anti-faktor Xa-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 FXa-hämning. 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 HIV-proteashämmare har inte studerats.

Lixiana 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  $C_{max}$  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 %.

Lixiana 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.

#### 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 Lixiana administreras tillsammans med digoxin.

#### Antikoagulantia, trombocytaggregationshämmare och NSAID

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

*Acetylsalicylsyra (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  $\leq 100$  mg/dag), andra trombocytaggregationshämmare 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 warfarinrupperna (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av låg dos av ASA ( $\leq 100$  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 ( $\leq 100$  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.

#### 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 Lixiana 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. Lixiana 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**

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

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Edoxabans säkerhet har utvärderats i två fas 3-studier omfattande 21 105 patienter med NVAf (studien ENGAGE AF-TIMI 48) och 8 292 patienter med VTE (DVT och LE) (studien Hokusai-VTE).

Den genomsnittliga exponeringen för edoxaban 60 mg (inklusive 30 mg reducerad dos) var 2,5 år hos 7 012 patienter i ENGAGE AF-TIMI 48 och 251 dagar hos 4 118 patienter i Hokusai-VTE. Biverkningar förekom hos 2 256 (32,2 %) av de patienter som behandlades med edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) i studien ENGAGE AF-TIMI 48 och 1 249 (30,3 %) i studien Hokusai-VTE.

I båda studierna var de vanligaste biverkningarna relaterade till blödning med edoxaban 60 mg, baserat på fastställda termer, kutan mjukdelsblödning (upp till 5,9 %) och epistaxis (upp till 4,7 %), medan vaginal blödning (9,0 %) var den vanligaste blödningsrelaterade biverkningen i studien Hokusai-VTE.

Blödningar kan förekomma på alla ställen och kan vara svåra och till och med fatala (se avsnitt 4.4). Andra vanliga biverkningar med edoxaban var anemi, utslag och onormala leverfunktionstester.

#### Tabell över biverkningar

Tabell 3 ger listan med biverkningar från två pivotala fas 3-studier på patienter med VTE (DTE och LE) (studien Hokusai-VTE) och FF (studien ENGAGE AF-TIMI 48) kombinerade för båda indikationerna. Biverkningarna klassificeras efter 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 ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 3: Lista över biverkningar för NVAF och VTE**

Organsystem	Frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Anemi	Vanliga
<b>Immunsystemet</b>	
Överkänslighet	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Sällsynta
Allergiskt ödem	Sällsynta
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Yrsel	Vanliga
Huvudvärk	Vanliga
Intrakraniell blödning (ICH)	Mindre vanliga
Subaraknoidal blödning	Sällsynta
<b>Ögon</b>	
Konjunktival/skleral blödning	Mindre vanliga
Intraokulär blödning	Mindre vanliga
<b>Hjärtat</b>	
Perikardiell blödning	Sällsynta
<b>Blodkärl</b>	
Annan blödning	Mindre vanliga
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Epistaxis	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>	
Buksmärta	Vanliga
Nedre gastrointestinal blödning	Vanliga
Övre gastrointestinal blödning	Vanliga
Oral/faryngeal blödning	Vanliga
Illamående	Vanliga
Retroperitoneal blödning	Sällsynta
<b>Lever och gallvägar</b>	
Förhöjt bilirubin i blod	Vanliga
Förhöjt gamma-glutamyltransferas	Vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfat i blod	Mindre vanliga

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>
Förhöjt transaminas	Mindre vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas	Mindre vanliga
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mjukdelsblödning i hud	Vanliga
Utslag	Vanliga
Klåda	Vanliga
Urtikaria	Mindre vanliga
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Intramuskulär blödning (inget kompartmentsyndrom)	Sällsynta
Intraartikulär blödning	Sällsynta
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Makroskopisk hematuri/uretral blödning	Vanliga
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vaginal blödning <sup>1</sup>	Vanliga
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Blödning på punktionsställe	Vanliga
<b>Undersökningar</b>	
Onormalt leverfunktionstest	Vanliga
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Blödning i operationsområdet	Mindre vanliga
Subduralblödning	Sällsynta
Blödning orsakad av åtgärd	Sällsynta

<sup>1</sup> Rapporteringsfrekvenserna baseras på den kvinnliga populationen i kliniska prövningar. 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

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av Lixiana medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk 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 Åtgärder vid blödning). 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 Blödningrisk i avsnitt 4.4). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska 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 har rapporterats för Lixiana. Risken för blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

### 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 sätts 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 symptomatisk 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 Lixiana 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, aminokapronsyra) 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: övriga antitrombotiska medel, ATC-kod: B01AF03

#### Verkningsmekanism

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

#### Farmakodynamiska effekter

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-faktor-Xa är förutsägbara och korrelerar med dosen och koncentrationen av edoxaban. Som ett resultat av FXa-hämmning förlänger edoxaban också koagulationstiden i tester såsom protrombintid (PT) och aktiverad partiell

tromboplastintid (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 protrombintid (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 icke-valvulärt förmaksflimmer 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 CHADS<sub>2</sub>-poäng 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 ( $\leq 60$  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 effektmåtten 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 effektanalysen 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 HR understeg den förspecifierade gränsen för icke-underlägsenhet på 1,38) (tabell 4).

**Tabell 4: Stroke och systemiska emboliska händelser 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)
<b>Första stroke/SEE<sup>a</sup></b>		
n	182	232
Händelsefrekvens (%/år) <sup>b</sup>	1,18	1,50
HR (97,5 % KI)	0,79 (0,63, 0,99)	
p-värde för icke-underlägsenhet <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Första ischemiska stroke</b>		
n	135	144
Händelsefrekvens (%/år) <sup>b</sup>	0,87	0,93
HR (95 % KI)	0,94 (0,75, 1,19)	
<b>Första hemorragiska stroke</b>		
n	40	76
Händelsefrekvens (%/år) <sup>b</sup>	0,26	0,49
HR (95 % KI)	0,53 (0,36, 0,78)	
<b>Första SEE</b>		
n (%/år) <sup>a</sup>	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.

<sup>a</sup> En försöksperson kan visas på flera rader.

<sup>b</sup> Händelsefrekvensen (%/år) beräknas som antal händelser/patientårs exponering.

<sup>c</sup> 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 förspecificerade 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.

Riskkvoten (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 kreatininclearance-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 kreatininclearance-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: N = antal försökspersoner; mITT-population total studieperiod; n = antal patienter i undergrupp

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

Inom njurfunktionsundergrupperna överensstämde resultaten för de sekundära effektmåtten 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 effektmåtten 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)].

#### Säkerhet hos patienter med NVAF i ENGAGE AF-TIMI 48

Det primära säkerhetsmåttet var större blödning.

Det förekom en signifikant riskreduktion till fördel för 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**

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

<sup>a</sup> Händelsefrekvensen (%/år) beräknas som antal händelser/patientårs exponering.

<sup>b</sup> ICH inkluderar primär hemorragisk stroke, subaraknoidalblödning, epi-/subduralblödning och ischemisk stroke med större hemorragisk transformation. Alla ICH som rapporterats på eCRF-formulären för fastställd cerebrovaskulär och icke-intrakraniell blödning som bekräftats av bedömarna är inkluderade i ICH-värdena.

<sup>c</sup> ”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 kreatininclearance-kategori hos patienter med NVAf i ENGAGE AF-TIMI 48. Händelsefrekvensen sjunker med ökande CrCL i båda behandlingsgrupperna.

**Tabell 7: Antal större blödningshändelser per kreatininclearance-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, säkerhetsanalys under behandling<sup>a</sup>**

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 kreatininclearance-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, säkerhetsanalys under behandling<sup>a</sup>**

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 kreatininclearance-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, säkerhetsanalys under behandling<sup>a</sup>**

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; mITT-population total studieperiod; n = antal patienter i undergrupp

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

<sup>a</sup>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 effektutfallet, 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 (tid inom terapeutiskt intervall, 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: Effektnytt från studien Hokusai-VTE – mITT-population, total studieperiod**

Primärt effektmått <sup>a</sup>	Edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) (N = 4 118)	Warfarin (N = 4 122)	Edoxaban jämfört med warfarin HR (95 % KI) <sup>b</sup> p-värde <sup>c</sup>
Alla försökspersoner med symtomatisk återkommande VTE <sup>c</sup> , 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.

- <sup>a</sup> Det primära effektmåttet är fastställd symtomatisk återkommande VTE (dvs. det sammansatta effektmåttet med DVT, icke-fatal LE och fatal LE).
- <sup>b</sup> 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).
- <sup>c</sup> 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 NT-proBNP ≥500 pg/ml.

Primära effektresultat förekom hos 14 (3,1 %) och 30 (6,2 %) edoxaban- respektive warfarinbehandlade försökspersoner [HR (95 % KI): 0,50 (0,26; 0,94)].

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

#### Säkerhet hos patienter med VTE (DVT och LE) i Hokusai-VTE

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

**Tabell 11: Blödningshändelser i studien Hokusai-VTE – säkerhetsanalys under behandlingsperiod<sup>a</sup>**

	<b>Edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) (N=4 118)</b>	<b>Warfarin (N=4 122)</b>
<b>Kliniskt relevant blödning (större och CRNM)<sup>b</sup>, n (%)</b>		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % KI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-värde	0,004 (för överlägsenhet)	
<b>Större blödning n (%)</b>		
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)
<b>CRNM blödning</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % KI)	0,80 (0,68; 0,93)	
<b>Alla blödningar</b>		
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

<sup>a</sup> Period med behandling: tid från första dos av studieläkemedel till sista dos plus 3 dagar.

<sup>b</sup> Primärt säkerhetsmått: 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.

### 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 icke-valvulärt förmaksflimmer 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 ( $\leq 60$  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 effektresultatet 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 warfarin gruppen (N = 1 104), oddskvot 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 warfarin gruppen (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.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för edoxaban för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av arteriell trombos, behandling av tromboembolism och förebyggande av tromboembolism (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Edoxaban absorberas med maximala plasmakoncentrationer inom 1-2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 62 %. Mat ökar den maximala exponeringen 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. Edoxaban är dåligt lösligt vid pH 6,0 eller högre. Samtidig administrering av protonpumpshämmare hade ingen relevant inverkan på exponeringen för 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-glykoprotein (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 ( $\pm$ 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).

##### *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.

##### *Nedsatt njurfunktion*

AUC i plasma hos försökspersoner med lätt (CrCL >50-80 ml/min), måttligt (CrCL 30-50 ml/min) och svårt (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 (CrCL 15-29 ml/min) i förhållande till patienter med normal njurfunktion.

##### *Anti-FXa-aktivitet per CrCL-kategori*

Tabell 12 nedan visar anti-faktor Xa-aktivitet per CrCL-kategori för edoxaban för varje indikation.

**Tabell 12: Anti-FXa-aktivitet för edoxaban per kreatininclearance**

Edoxabandos	CrCL (ml/min)	Anti-FXa-aktivitet för edoxaban efter dosering (IE/ml) <sup>1</sup>	Anti-FXa-aktivitet för edoxaban före dosering (IE/ml) <sup>2</sup>
Median [intervall 2,5–97,5 %]			
Förebyggande av stroke och systemisk embolism: NVAF			
30 mg dagligen	≥ 30 till ≤ 50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg 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 dagligen	≥ 30 till ≤ 50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg 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-glykoprotein (P-gp)-hämmare

<sup>1</sup> Efter dosering motsvarar  $C_{\max}$  (prover efter dosering togs 1–3 timmar efter administrering av edoxaban)

<sup>2</sup> 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-faktor Xa-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).

#### Hemodialys

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).

#### 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  $\leq 60$  kg 50 % reduktion av edoxabandosen och fick likartad effekt och mindre blödning jämfört med warfarin.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

PT, INR, aPTT och anti-faktor Xa korrelerar linjärt med edoxabankoncentrationerna.

### **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 råtta och kanin, men hade inga effekter på reproduktionsförmågan hos föräldraråttor.

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

I reproduktionsstudier på djur visade kanin ökad incidens av gallblåseförändringar vid doser på 200 mg/kg, som är cirka 65 gånger den högsta rekommenderade humana dosen (MRHD) på 60 mg/dag baserat på total kroppsyta i  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Ökade dräktighetsförluster efter implantation förekom hos råtta 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  
Hydroxipropylcellulosa  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmdragering:

Hypromellos (E464)  
Makrogol 8000  
Titandioxid (E171)  
Talk  
Karnaubavax  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister av PVC/aluminium. Förpackningar med 10 filmdragerade tabletter.  
Endosblister av PVC/aluminium med 10 x 1 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**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/993/001  
EU/1/15/993/016

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 juni 2015

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lixiana 30 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer, såsom kronisk hjärtsvikt, hypertoni, ålder  $\geq 75$  år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA).

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungembolism (LE), samt 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 behandlingduration (minst 3 månader) bör baseras på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången operation, trauma, immobilisering) och längre behandlingduration 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  $\leq 60$  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 en gång dagligen
Dosrekommendation för patienter med en eller flera av följande kliniska faktorer:		
Nedsatt njurfunktion	<i>Måttligt eller svårt (CrCL 15-50 ml/min)</i>	30 mg en gång dagligen
Låg kroppsvikt	$\leq 60$ kg	
P-gp-hämmare	<i>Ciklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol</i>	

#### Missad dos

Om en dos av Lixiana 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 Lixiana

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**

Byte till Lixiana		
Från	Till	Rekommendation
K-vitaminantagonist (VKA)	Lixiana	Avbryt behandlingen med VKA och påbörja behandling med Lixiana när den internationella normaliserade kvoten (INR) är $\leq 2,5$ .
Andra orala antikoagulantia än VKA <ul style="list-style-type: none"> <li>• dabigatran</li> <li>• rivaroxaban</li> <li>• apixaban</li> </ul>	Lixiana	Avbryt behandling med dabigatran, rivaroxaban eller apixaban och påbörja behandling med Lixiana vid tidpunkten för nästa dos av oralt antikoagulans (se avsnitt 5.1).
Parenterala antikoagulantia	Lixiana	Dessa läkemedel ska inte ges samtidigt. Subkutant antikoagulans (dvs. lågmolekylärt heparin, fondaparinux): avbryt behandlingen med subkutant antikoagulans och påbörja behandling med Lixiana vid tidpunkten för nästa planerade dos av subkutant antikoagulans.
		Intravenöst ofraktionerat heparin (UFH): avbryt infusionen och påbörja behandling med Lixiana 4 timmar senare.

Byte från Lixiana		
Från	Till	Rekommendation
Lixiana	K-vitaminantagonist (VKA)	<p>Det finns risk för otillräcklig antikoagulation under övergången från Lixiana till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation bör säkerställas under varje övergång till alternativt antikoagulans.</p> <p><i>Oralt alternativ:</i> till patienter som för närvarande får en dos på 60 mg ges en dos av Lixiana på 30 mg en gång dagligen tillsammans med en lämplig VKA-dos.</p> <p>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 Lixiana på 15 mg en gång dagligen tillsammans med en lämplig VKA-dos.</p> <p>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.</p> <p>När en INR på <math>\geq 2,0</math> har uppnåtts, bör behandling med Lixiana avbrytas. De flesta patienter (85 %) bör kunna uppnå en INR på <math>\geq 2,0</math> inom 14 dagar med samtidig administrering av Lixiana och VKA. Efter 14 dagar rekommenderas att administreringen av Lixiana avbryts och VKA fortsätter att titreras för att uppnå en INR mellan 2 och 3.</p> <p>Under de första 14 dagarna med samtidig behandling rekommenderas att INR mäts minst 3 gånger precis före intag av den dagliga dosen av Lixiana för att minimera påverkan av Lixiana på INR-mätningar. Samtidig behandling med Lixiana och VKA kan öka INR efter Lixianadosen med upp till 46 %.</p> <p><i>Parenteralt alternativ:</i> avbryt behandlingen med Lixiana och ge parenteralt antikoagulans och VKA vid tidpunkten för nästa planerade dos av Lixiana. När en stabil INR på <math>\geq 2,0</math> uppnåtts, bör behandlingen med parenteralt antikoagulans avbrytas och behandling med VKA fortsätta.</p>
Lixiana	Andra orala antikoagulantia än VKA	Avbryt behandling med Lixiana och påbörja behandling med icke-VKA-antikoagulans vid tidpunkten för nästa planerade dos av Lixiana.
Lixiana	Parenterala antikoagulantia	Dessa medel bör inte ges samtidigt. Avbryt behandling med Lixiana och påbörja behandling med parenteralt antikoagulans vid tidpunkten för nästa planerade dos av Lixiana.

## Särskilda populationer

### *Bedömning av njurfunktion:*

- Njurfunktionen bör bedömas hos alla patienter genom att man beräknar kreatininclearance (CrCL) innan behandling med Lixiana påbörjas för att utesluta patienter med terminal njursjukdom (dvs. CrCL < 15 ml/min), för att använda korrekt dos av Lixiana 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 Lixiana hos patienter med ökad kreatininclearance (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 Lixiana 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 Lixiana.

### *Nedsatt njurfunktion*

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

Hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (CrCL >15-50 ml/min) är rekommenderad dos 30 mg Lixiana 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 Lixiana (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Lixiana 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 Lixiana (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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

Patienter med förhöjda leverenzymvärden (ALAT/ASAT >2 x övre normalgräns) eller totalt bilirubin  $\geq 1,5$  x övre normalgräns exkluderades i kliniska prövningar. Därför bör Lixiana användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2). Innan behandling med Lixiana påbörjas, bör leverfunktionstester utföras.

### *Kroppsvikt*

Hos patienter med en kroppsvikt på  $\leq 60$  kg är rekommenderad dos 30 mg Lixiana en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

### Äldre

Inga dosjusteringar behövs (se avsnitt 5.2).

### Kön

Inga dosjusteringar behövs (se avsnitt 5.2).

### Samtidig användning av Lixiana och P-glykoprotein (P-gp)-hämmare

Hos patienter som samtidigt tar Lixiana och följande P-gp-hämmare: ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol, är rekommenderad dos 30 mg Lixiana en gång dagligen (se avsnitt 4.5).

Ingen dosreduktion behövs vid samtidig användning av amiodaron, kinidin eller verapamil (se avsnitt 4.5).

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

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Lixiana för barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Patienter som genomgår elkonvertering

Behandling med Lixiana 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 Lixiana 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 Lixiana på behandlingsdagen.

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

### Administreringssätt

För oral användning.

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

## 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. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (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

Lixiana 15 mg är inte indicerat som monoterapi, eftersom det kan resultera i minskad effekt. Det är endast indicerat vid byte från Lixiana 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. Lixiana, liksom andra antikoagulantia, bör användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsrisk. Administrering av Lixiana 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 standardlaborrietester.

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

##### Nedsatt njurfunktion

AUC i plasma hos försökspersoner med lätt (CrCL >50-80 ml/min), måttligt (CrCL 30-50 ml/min) och svårt (CrCL <30 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 Lixiana (se avsnitt 4.2 och 5.2).

##### Njurfunktion vid NVAF

En tendens till minskad effekt med ökad kreatininclearance observerades för edoxaban jämfört med välskött warfarinbehandling (se avsnitt 5.1). Edoxaban bör därför bara användas till patienter med NVAF och hög kreatininclearance efter noggrann utvärdering av den individuella tromboemboliska risken och blödningsrisken.

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

##### Nedsatt leverfunktion

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

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

Patienter med förhöjda leverenzymvärden (ALAT/ASAT >2 x övre normalgräns) eller totalt bilirubin  $\geq 1,5$  x övre normalgräns exkluderades i kliniska prövningar. Därför ska Lixiana användas med försiktighet i denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2). Innan behandling med Lixiana påbörjas ska leverfunktionstester utföras.

Regelbunden övervakning rekommenderas för patienter som behandlas med Lixiana 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 Lixiana 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 Lixiana, ska den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp. Lixiana 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 antikoagulans och byt därefter till Lixiana en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

#### Antikoagulantia, trombocyttaggregationshämmare och trombolytika

Samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostas kan öka risken för blödning. Dessa omfattar acetylsalicylsyra (ASA), trombocyttaggregationshämmare (P2Y<sub>12</sub>-receptorhämmare), andra antitrombotiska medel, fibrinolytisk behandling 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

Lixiana rekommenderas inte som ett alternativ till ofraktionerat heparin 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.

#### Laborarieparametrar för koagulation

Även om behandling med edoxaban inte kräver rutinmässig kontroll, kan effekten på antikoagulation beräknas med ett kalibrerat kvantativt anti-faktor Xa-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 FXa-hämning. 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 HIV-proteashämmare har inte studerats.

Lixiana 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  $C_{max}$  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 %.

Lixiana 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.

#### 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 Lixiana administreras tillsammans med digoxin.

#### Antikoagulantia, trombocytaggregationshämmare och NSAID

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

*Acetylsalicylsyra (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  $\leq 100$  mg/dag), andra trombocytaggregationshämmare 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 warfarinrupperna (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av låg dos av ASA ( $\leq 100$  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 ( $\leq 100$  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.

#### 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 Lixiana 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. Lixiana 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**

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

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Edoxabans säkerhet har utvärderats i två fas 3-studier omfattande 21 105 patienter med NVAF (studien ENGAGE AF-TIMI 48) och 8 292 patienter med VTE (DVT och LE) (studien Hokusai-VTE).

Den genomsnittliga exponeringen för edoxaban 60 mg (inklusive 30 mg reducerad dos) var 2,5 år hos 7 012 patienter i ENGAGE AF-TIMI 48 och 251 dagar hos 4 118 patienter i Hokusai-VTE. Biverkningar förekom hos 2 256 (32,2 %) av de patienter som behandlades med edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) i studien ENGAGE AF-TIMI 48 och 1 249 (30,3 %) i studien Hokusai-VTE.

I båda studierna var de vanligaste biverkningarna relaterade till blödning med edoxaban 60 mg, baserat på fastställda termer, kutan mjukdelsblödning (upp till 5,9 %) och epistaxis (upp till 4,7 %), medan vaginal blödning (9,0 %) var den vanligaste blödningsrelaterade biverkningen i studien Hokusai-VTE.

Blödningar kan förekomma på alla ställen och kan vara svåra och till och med fatala (se avsnitt 4.4). Andra vanliga biverkningar med edoxaban var anemi, utslag och onormala leverfunktionstester.

#### Tabell över biverkningar

Tabell 3 ger listan med biverkningar från två pivotala fas 3-studier på patienter med VTE (DTE och LE) (studien Hokusai-VTE) och FF (studien ENGAGE AF-TIMI 48) kombinerade för båda indikationerna. Biverkningarna klassificeras efter 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 ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 3: Lista över biverkningar för NVAF och VTE**

Organsystem	Frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Anemi	Vanliga
<b>Immunsystemet</b>	
Överkänslighet	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Sällsynta
Allergiskt ödem	Sällsynta
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Yrsel	Vanliga
Huvudvärk	Vanliga
Intrakraniell blödning (ICH)	Mindre vanliga
Subaraknoidal blödning	Sällsynta
<b>Ögon</b>	
Konjunktival/skleral blödning	Mindre vanliga
Intraokulär blödning	Mindre vanliga
<b>Hjärtat</b>	
Perikardiell blödning	Sällsynta
<b>Blodkärl</b>	
Annan blödning	Mindre vanliga
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Epistaxis	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>	
Buksmärta	Vanliga
Nedre gastrointestinal blödning	Vanliga
Övre gastrointestinal blödning	Vanliga
Oral/faryngeal blödning	Vanliga
Illamående	Vanliga
Retroperitoneal blödning	Sällsynta
<b>Lever och gallvägar</b>	
Förhöjt bilirubin i blod	Vanliga
Förhöjt gamma-glutamyltransferas	Vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfat i blod	Mindre vanliga

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>
Förhöjt transaminas	Mindre vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas	Mindre vanliga
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mjukdelsblödning i hud	Vanliga
Utslag	Vanliga
Klåda	Vanliga
Urtikaria	Mindre vanliga
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Intramuskulär blödning (inget kompartmentsyndrom)	Sällsynta
Intraartikulär blödning	Sällsynta
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Makroskopisk hematuri/uretral blödning	Vanliga
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vaginal blödning <sup>1</sup>	Vanliga
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Blödning på punktionsställe	Vanliga
<b>Undersökningar</b>	
Onormalt leverfunktionstest	Vanliga
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Blödning i operationsområdet	Mindre vanliga
Subduralblödning	Sällsynta
Blödning orsakad av åtgärd	Sällsynta

<sup>1</sup> Rapporteringsfrekvenserna baseras på den kvinnliga populationen i kliniska prövningar. 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

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av Lixiana medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk 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 Åtgärder vid blödning). 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 Blödningsrisk i avsnitt 4.4). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska 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 har rapporterats för Lixiana. Risken för blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

### 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 sätts 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 Lixiana 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, aminokapronsyra) 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: övriga antitrombotiska medel, ATC-kod: B01AF03

#### Verkningsmekanism

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

#### Farmakodynamiska effekter

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-faktor-Xa är förutsägbara och korrelerar med dosen och koncentrationen av edoxaban. Som ett resultat av FXa-hämmning förlänger edoxaban också koagulationstiden i tester såsom protrombintid (PT) och aktiverad partiell

tromboplastintid (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 protrombintid (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 icke-valvulärt förmaksflimmer 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 CHADS<sub>2</sub>-poäng 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 ( $\leq 60$  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 effektmåtten 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 effektanalysen 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 HR understeg den förspecificerade gränsen för icke-underlägsenhet på 1,38) (tabell 4).

**Tabell 4: Stroke och systemiska emboliska händelser 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)
<b>Första stroke/SEE<sup>a</sup></b>		
n	182	232
Händelsefrekvens (%/år) <sup>b</sup>	1,18	1,50
HR (97,5 % KI)	0,79 (0,63, 0,99)	
p-värde för icke-underlägsenhet <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Första ischemiska stroke</b>		
n	135	144
Händelsefrekvens (%/år) <sup>b</sup>	0,87	0,93
HR (95 % KI)	0,94 (0,75, 1,19)	
<b>Första hemorragiska stroke</b>		
n	40	76
Händelsefrekvens (%/år) <sup>b</sup>	0,26	0,49
HR (95 % KI)	0,53 (0,36, 0,78)	
<b>Första SEE</b>		
n (%/år) <sup>a</sup>	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.

<sup>a</sup> En försöksperson kan visas på flera rader.

<sup>b</sup> Händelsefrekvensen (%/år) beräknas som antal händelser/patientårs exponering.

<sup>c</sup> 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 förspecificerade 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.

Riskkvoten (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 kreatininclearance-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 kreatininclearance-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: N = antal försökspersoner; mITT-population total studieperiod; n = antal patienter i undergrupp

\*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)].

#### Säkerhet hos patienter med NVAF i ENGAGE AF-TIMI 48

Det primära säkerhetsmåttet var större blödning.

Det förekom en signifikant riskreduktion till fördel för 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**

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

<sup>a</sup> Händelsefrekvensen (%/år) beräknas som antal händelser/patientårs exponering.

<sup>b</sup> ICH inkluderar primär hemorragisk stroke, subaraknoidalblödning, epi-/subduralblödning och ischemisk stroke med större hemorragisk transformation. Alla ICH som rapporterats på eCRF-formulären för fastställd cerebrovaskulär och icke-intrakraniell blödning som bekräftats av bedömarna är inkluderade i ICH-värdena.

<sup>c</sup> "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 kreatininclearance-kategori hos patienter med NVAF i ENGAGE AF-TIMI 48. Händelsefrekvensen sjunker med ökande CrCL i båda behandlingsgrupperna.

**Tabell 7: Antal större blödningshändelser per kreatininclearance-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, säkerhetsanalys under behandling<sup>a</sup>**

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 kreatininclearance-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, säkerhetsanalys under behandling<sup>a</sup>**

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 kreatininclearance-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, säkerhetsanalys under behandling<sup>a</sup>**

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; mITT-population total studieperiod; n = antal patienter i undergrupp

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

<sup>a</sup>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 effektutfallet, 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 (tid inom terapeutiskt intervall, 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: Effektnytt från studien Hokusai-VTE – mITT-population, total studieperiod**

Primärt effektmått <sup>a</sup>	Edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) (N = 4 118)	Warfarin (N = 4 122)	Edoxaban jämfört med warfarin HR (95 % KI) <sup>b</sup> p-värde <sup>c</sup>
Alla försökspersoner med symtomatisk återkommande VTE <sup>c</sup> , 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.

- <sup>a</sup> Det primära effektmåttet är fastställd symtomatisk återkommande VTE (dvs. det sammansatta effektmåttet med DVT, icke-fatal LE och fatal LE).
- <sup>b</sup> 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).
- <sup>c</sup> 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 NT-proBNP ≥500 pg/ml. Primära effektnytt förekom hos 14 (3,1 %) och 30 (6,2 %) edoxaban- respektive warfarinbehandlade försökspersoner [HR (95 % KI): 0,50 (0,26; 0,94)].

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

### Säkerhet hos patienter med VTE (DVT och LE) i Hokusai-VTE

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

**Tabell 11: Blödningshändelser i studien Hokusai-VTE – säkerhetsanalys under behandlingsperiod<sup>a</sup>**

	<b>Edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) (N=4 118)</b>	<b>Warfarin (N=4 122)</b>
<b>Kliniskt relevant blödning (större och CRNM)<sup>b</sup>, n (%)</b>		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % KI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-värde	0,004 (för överlägsenhet)	
<b>Större blödning n (%)</b>		
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)
<b>CRNM blödning</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % KI)	0,80 (0,68; 0,93)	
<b>Alla blödningar</b>		
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

<sup>a</sup> Period med behandling: tid från första dos av studieläkemedel till sista dos plus 3 dagar.

<sup>b</sup> Primärt säkerhetsmått: 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.

### 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 icke-valvulärt förmaksflimmer 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 ( $\leq 60$  kg) eller samtidig användning av specifika P-gp-hämmare. Majoriteten av försökspersonerna i edoxaban- och warfaringrupperna 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 effektresultatet 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 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.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för edoxaban för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av arteriell trombos, behandling av tromboembolism och förebyggande av tromboembolism (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Edoxaban absorberas med maximala plasmakoncentrationer inom 1-2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 62 %. Mat ökar den maximala exponeringen 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. Edoxaban är dåligt lösligt vid pH 6,0 eller högre. Samtidig administrering av protonpumpshämmare hade ingen relevant inverkan på exponeringen för 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 moderssubstanten hos friska försökspersoner. Exponeringen för övriga metaboliter är mindre än 5 %. Edoxaban är substrat för effluxtransportören P-glykoprotein (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 ( $\pm$ 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).

#### *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.

#### *Nedsatt njurfunktion*

AUC i plasma hos försökspersoner med lätt (CrCL >50-80 ml/min), måttligt (CrCL 30-50 ml/min) och svårt (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 (CrCL 15-29 ml/min) i förhållande till patienter med normal njurfunktion.

#### *Anti-FXa-aktivitet per CrCL-kategori*

Tabell 12 nedan visar anti-faktor Xa-aktivitet per CrCL-kategori för edoxaban för varje indikation.

**Tabell 12: Anti-FXa-aktivitet för edoxaban per kreatininclearance**

Edoxabandos	CrCL (ml/min)	Anti-FXa-aktivitet för edoxaban efter dosering (IE/ml) <sup>1</sup>	Anti-FXa-aktivitet för edoxaban före dosering (IE/ml) <sup>2</sup>
Median [intervall 2,5–97,5 %]			
<b>Förebyggande av stroke och systemisk embolism: NVAF</b>			
30 mg dagligen	≥ 30 till ≤ 50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg 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]
<b>Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE (VTE)</b>			
30 mg dagligen	≥ 30 till ≤ 50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg 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-glykoprotein (P-gp)-hämmare

<sup>1</sup> Efter dosering motsvarar  $C_{max}$  (prover efter dosering togs 1–3 timmar efter administrering av edoxaban)

<sup>2</sup> 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-faktor Xa-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).

#### *Hemodialys*

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).

#### *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  $\leq 60$  kg 50 % reduktion av edoxabandosen och fick likartad effekt och mindre blödning jämfört med warfarin.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

PT, INR, aPTT och anti-faktor Xa korrelerar linjärt med edoxabankoncentrationerna.

### **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 råtta och kanin, men hade inga effekter på reproduktionsförmågan hos föräldraråttor.

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

I reproduktionsstudier på djur visade kanin ökad incidens av gallblåseförändringar vid doser på 200 mg/kg, som är cirka 65 gånger den högsta rekommenderade humana dosen (MRHD) på 60 mg/dag baserat på total kroppsyta i  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Ökade dräktighetsförluster efter implantation förekom hos råtta 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  
Hydroxipropylcellulosa  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmdragering:

Hypromellos (E464)  
Makrogol 8000  
Titandioxid (E171)  
Talk  
Karnaubavax  
Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bliester av PVC/aluminium. Förpackningar med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100 filmdragerade tabletter. Endosbliester av PVC/aluminium med 10 x 1, 50 x 1 och 100 x 1 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**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/993/002  
EU/1/15/993/004-015

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 juni 2015

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lixiana 60 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer, såsom kronisk hjärtsvikt, hypertoni, ålder  $\geq 75$  år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA).

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungembolism (LE), samt 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 behandlingduration (minst 3 månader) bör baseras på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången operation, trauma, immobilisering) och längre behandlingduration 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  $\leq 60$  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 en gång dagligen
Dosrekommendation för patienter med en eller flera av följande kliniska faktorer:		
Nedsatt njurfunktion	<i>Måttligt eller svårt (CrCL 15-50 ml/min)</i>	30 mg en gång dagligen
Låg kroppsvikt	$\leq 60$ kg	
P-gp-hämmare	<i>Ciklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol</i>	

#### Missad dos

Om en dos av Lixiana 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 Lixiana

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**

Byte till Lixiana		
Från	Till	Rekommendation
K-vitaminantagonist (VKA)	Lixiana	Avbryt behandlingen med VKA och påbörja behandling med Lixiana när den internationella normaliserade kvoten (INR) är $\leq 2,5$ .
Andra orala antikoagulantia än VKA <ul style="list-style-type: none"> <li>• dabigatran</li> <li>• rivaroxaban</li> <li>• apixaban</li> </ul>	Lixiana	Avbryt behandling med dabigatran, rivaroxaban eller apixaban och påbörja behandling med Lixiana vid tidpunkten för nästa dos av oralt antikoagulans (se avsnitt 5.1).
Parenterala antikoagulantia	Lixiana	Dessa läkemedel ska inte ges samtidigt. Subkutant antikoagulans (dvs. lågmolekylärt heparin, fondaparinux): avbryt behandlingen med subkutant antikoagulans och påbörja behandling med Lixiana vid tidpunkten för nästa planerade dos av subkutant antikoagulans.
		Intravenöst ofraktionerat heparin (UFH): avbryt infusionen och påbörja behandling med Lixiana 4 timmar senare.

Byte från Lixiana		
Från	Till	Rekommendation
Lixiana	K-vitaminantagonist (VKA)	<p>Det finns risk för otillräcklig antikoagulation under övergången från Lixiana till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation bör säkerställas under varje övergång till alternativt antikoagulans.</p> <p><i>Oralt alternativ:</i> till patienter som för närvarande får en dos på 60 mg ges en dos av Lixiana på 30 mg en gång dagligen tillsammans med en lämplig VKA-dos.</p> <p>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 Lixiana på 15 mg en gång dagligen tillsammans med en lämplig VKA-dos.</p> <p>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.</p> <p>När en INR på <math>\geq 2,0</math> har uppnåtts, bör behandling med Lixiana avbrytas. De flesta patienter (85 %) bör kunna uppnå en INR på <math>\geq 2,0</math> inom 14 dagar med samtidig administrering av Lixiana och VKA. Efter 14 dagar rekommenderas att administreringen av Lixiana avbryts och VKA fortsätter att titreras för att uppnå en INR mellan 2 och 3.</p> <p>Under de första 14 dagarna med samtidig behandling rekommenderas att INR mäts minst 3 gånger precis före intag av den dagliga dosen av Lixiana för att minimera påverkan av Lixiana på INR-mätningar. Samtidig behandling med Lixiana och VKA kan öka INR efter Lixianadosen med upp till 46 %.</p> <p><i>Parenteralt alternativ:</i> avbryt behandlingen med Lixiana och ge parenteralt antikoagulans och VKA vid tidpunkten för nästa planerade dos av Lixiana. När en stabil INR på <math>\geq 2,0</math> uppnåtts, bör behandlingen med parenteralt antikoagulans avbrytas och behandling med VKA fortsätta.</p>
Lixiana	Andra orala antikoagulantia än VKA	Avbryt behandling med Lixiana och påbörja behandling med icke-VKA-antikoagulans vid tidpunkten för nästa planerade dos av Lixiana.
Lixiana	Parenterala antikoagulantia	Dessa medel bör inte ges samtidigt. Avbryt behandling med Lixiana och påbörja behandling med parenteralt antikoagulans vid tidpunkten för nästa planerade dos av Lixiana.

## Särskilda populationer

### *Bedömning av njurfunktion:*

- Njurfunktionen bör bedömas hos alla patienter genom att man beräknar kreatininclearance (CrCL) innan behandling med Lixiana påbörjas för att utesluta patienter med terminal njursjukdom (dvs. CrCL < 15 ml/min), för att använda korrekt dos av Lixiana 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 Lixiana hos patienter med ökad kreatininclearance (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 Lixiana 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 Lixiana.

### *Nedsatt njurfunktion*

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

Hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (CrCL >15-50 ml/min) är rekommenderad dos 30 mg Lixiana 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 Lixiana (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Lixiana 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 Lixiana (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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

Patienter med förhöjda leverenzymvärden (ALAT/ASAT >2 x övre normalgräns) eller totalt bilirubin  $\geq 1,5$  x övre normalgräns exkluderades i kliniska prövningar. Därför bör Lixiana användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2). Innan behandling med Lixiana påbörjas, bör leverfunktionstester utföras.

### *Kroppsvikt*

Hos patienter med en kroppsvikt på  $\leq 60$  kg är rekommenderad dos 30 mg Lixiana en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

### Äldre

Inga dosjusteringar behövs (se avsnitt 5.2).

### Kön

Inga dosjusteringar behövs (se avsnitt 5.2).

### Samtidig användning av Lixiana och P-glykoprotein (P-gp)-hämmare

Hos patienter som samtidigt tar Lixiana och följande P-gp-hämmare: ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol, är rekommenderad dos 30 mg Lixiana en gång dagligen (se avsnitt 4.5).

Ingen dosreduktion behövs vid samtidig användning av amiodaron, kinidin eller verapamil (se avsnitt 4.5).

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

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Lixiana för barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Patienter som genomgår elkonvertering

Behandling med Lixiana 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 Lixiana 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 Lixiana på behandlingsdagen.

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

### Administreringssätt

För oral användning.

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

## 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. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (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

Lixiana 15 mg är inte indicerat som monoterapi, eftersom det kan resultera i minskad effekt. Det är endast indicerat vid byte från Lixiana 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. Lixiana, liksom andra antikoagulantia, bör användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsrisk. Administrering av Lixiana 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 standardlaborrietester.

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

##### Nedsatt njurfunktion

AUC i plasma hos försökspersoner med lätt (CrCL >50-80 ml/min), måttligt (CrCL 30-50 ml/min) och svårt (CrCL <30 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 Lixiana (se avsnitt 4.2 och 5.2).

##### Njurfunktion vid NVAF

En tendens till minskad effekt med ökad kreatininclearance observerades för edoxaban jämfört med välskött warfarinbehandling (se avsnitt 5.1). Edoxaban bör därför bara användas till patienter med NVAF och hög kreatininclearance efter noggrann utvärdering av den individuella tromboemboliska risken och blödningsrisken.

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

##### Nedsatt leverfunktion

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

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

Patienter med förhöjda leverenzymvärden (ALAT/ASAT >2 x övre normalgräns) eller totalt bilirubin  $\geq 1,5$  x övre normalgräns exkluderades i kliniska prövningar. Därför ska Lixiana användas med försiktighet i denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2). Innan behandling med Lixiana påbörjas ska leverfunktionstester utföras.

Regelbunden övervakning rekommenderas för patienter som behandlas med Lixiana 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 Lixiana 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 Lixiana, ska den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp. Lixiana 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 antikoagulans och byt därefter till Lixiana en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

#### Antikoagulantia, trombocyttaggregationshämmare och trombolytika

Samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostas kan öka risken för blödning. Dessa omfattar acetylsalicylsyra (ASA), trombocyttaggregationshämmare (P2Y<sub>12</sub>-receptorhämmare), andra antitrombotiska medel, fibrinolytisk behandling 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

Lixiana rekommenderas inte som ett alternativ till ofraktionerat heparin 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.

#### Laboratorieparametrar för koagulation

Även om behandling med edoxaban inte kräver rutinmässig kontroll, kan effekten på antikoagulation beräknas med ett kalibrerat kvantitativt anti-faktor Xa-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 FXa-hämning. 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 HIV-proteashämmare har inte studerats.

Lixiana 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  $C_{max}$  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 %.

Lixiana 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.

#### 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 Lixiana administreras tillsammans med digoxin.

#### Antikoagulantia, trombocytaggregationshämmare och NSAID

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

*Acetylsalicylsyra (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  $\leq 100$  mg/dag), andra trombocytaggregationshämmare 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 warfarinrupperna (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av låg dos av ASA ( $\leq 100$  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 ( $\leq 100$  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.

#### 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 Lixiana 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. Lixiana 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**

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

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Edoxabans säkerhet har utvärderats i två fas 3-studier omfattande 21 105 patienter med NVAF (studien ENGAGE AF-TIMI 48) och 8 292 patienter med VTE (DVT och LE) (studien Hokusai-VTE).

Den genomsnittliga exponeringen för edoxaban 60 mg (inklusive 30 mg reducerad dos) var 2,5 år hos 7 012 patienter i ENGAGE AF-TIMI 48 och 251 dagar hos 4 118 patienter i Hokusai-VTE. Biverkningar förekom hos 2 256 (32,2 %) av de patienter som behandlades med edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) i studien ENGAGE AF-TIMI 48 och 1 249 (30,3 %) i studien Hokusai-VTE.

I båda studierna var de vanligaste biverkningarna relaterade till blödning med edoxaban 60 mg, baserat på fastställda termer, kutan mjukdelsblödning (upp till 5,9 %) och epistaxis (upp till 4,7 %), medan vaginal blödning (9,0 %) var den vanligaste blödningsrelaterade biverkningen i studien Hokusai-VTE.

Blödningar kan förekomma på alla ställen och kan vara svåra och till och med fatala (se avsnitt 4.4). Andra vanliga biverkningar med edoxaban var anemi, utslag och onormala leverfunktionstester.

#### Tabell över biverkningar

Tabell 3 ger listan med biverkningar från två pivotala fas 3-studier på patienter med VTE (DTE och LE) (studien Hokusai-VTE) och FF (studien ENGAGE AF-TIMI 48) kombinerade för båda indikationerna. Biverkningarna klassificeras efter 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 ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 3: Lista över biverkningar för NVAF och VTE**

Organsystem	Frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Anemi	Vanliga
<b>Immunsystemet</b>	
Överkänslighet	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Sällsynta
Allergiskt ödem	Sällsynta
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Yrsel	Vanliga
Huvudvärk	Vanliga
Intrakraniell blödning (ICH)	Mindre vanliga
Subaraknoidal blödning	Sällsynta
<b>Ögon</b>	
Konjunktival/skleral blödning	Mindre vanliga
Intraokulär blödning	Mindre vanliga
<b>Hjärtat</b>	
Perikardiell blödning	Sällsynta
<b>Blodkärl</b>	
Annan blödning	Mindre vanliga
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Epistaxis	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>	
Buksmärta	Vanliga
Nedre gastrointestinal blödning	Vanliga
Övre gastrointestinal blödning	Vanliga
Oral/faryngeal blödning	Vanliga
Illamående	Vanliga
Retroperitoneal blödning	Sällsynta
<b>Lever och gallvägar</b>	
Förhöjt bilirubin i blod	Vanliga
Förhöjt gamma-glutamyltransferas	Vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfat i blod	Mindre vanliga

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>
Förhöjt transaminas	Mindre vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas	Mindre vanliga
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mjukdelsblödning i hud	Vanliga
Utslag	Vanliga
Klåda	Vanliga
Urtikaria	Mindre vanliga
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Intramuskulär blödning (inget kompartmentsyndrom)	Sällsynta
Intraartikulär blödning	Sällsynta
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Makroskopisk hematuri/uretral blödning	Vanliga
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vaginal blödning <sup>1</sup>	Vanliga
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Blödning på punktionsställe	Vanliga
<b>Undersökningar</b>	
Onormalt leverfunktionstest	Vanliga
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Blödning i operationsområdet	Mindre vanliga
Subduralblödning	Sällsynta
Blödning orsakad av åtgärd	Sällsynta

<sup>1</sup> Rapporteringsfrekvenserna baseras på den kvinnliga populationen i kliniska prövningar. 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

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av Lixiana medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk 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 Åtgärder vid blödning). 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 Blödningsrisk i avsnitt 4.4). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska 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 har rapporterats för Lixiana. Risken för blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

### 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 sätts 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 Lixiana 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, aminokapronsyra) 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: övriga antitrombotiska medel, ATC-kod: B01AF03

#### Verkningsmekanism

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

#### Farmakodynamiska effekter

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-faktor-Xa är förutsägbara och korrelerar med dosen och koncentrationen av edoxaban. Som ett resultat av FXa-hämmning förlänger edoxaban också koagulationstiden i tester såsom protrombintid (PT) och aktiverad partiell

tromboplastintid (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 protrombintid (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 icke-valvulärt förmaksflimmer 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 CHADS<sub>2</sub>-poäng 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 ( $\leq 60$  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 effektmåtten 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 effektanalysen 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 HR understeg den förspecifierade gränsen för icke-underlägsenhet på 1,38) (tabell 4).

**Tabell 4: Stroke och systemiska emboliska händelser 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)
<b>Första stroke/SEE<sup>a</sup></b>		
n	182	232
Händelsefrekvens (%/år) <sup>b</sup>	1,18	1,50
HR (97,5 % KI)	0,79 (0,63, 0,99)	
p-värde för icke-underlägsenhet <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Första ischemiska stroke</b>		
n	135	144
Händelsefrekvens (%/år) <sup>b</sup>	0,87	0,93
HR (95 % KI)	0,94 (0,75, 1,19)	
<b>Första hemorragiska stroke</b>		
n	40	76
Händelsefrekvens (%/år) <sup>b</sup>	0,26	0,49
HR (95 % KI)	0,53 (0,36, 0,78)	
<b>Första SEE</b>		
n (%/år) <sup>a</sup>	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.

<sup>a</sup> En försöksperson kan visas på flera rader.

<sup>b</sup> Händelsefrekvensen (%/år) beräknas som antal händelser/patientårs exponering.

<sup>c</sup> 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 förspecificerade 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.

Riskkvoten (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 kreatininclearance-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 kreatininclearance-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: N = antal försökspersoner; mITT-population total studieperiod; n = antal patienter i undergrupp

\*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)].

#### Säkerhet hos patienter med NVAF i ENGAGE AF-TIMI 48

Det primära säkerhetsmåttet var större blödning.

Det förekom en signifikant riskreduktion till fördel för 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**

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

<sup>a</sup> Händelsefrekvensen (%/år) beräknas som antal händelser/patientårs exponering.

<sup>b</sup> ICH inkluderar primär hemorragisk stroke, subaraknoidalblödning, epi-/subduralblödning och ischemisk stroke med större hemorragisk transformation. Alla ICH som rapporterats på eCRF-formulären för fastställd cerebrovaskulär och icke-intrakraniell blödning som bekräftats av bedömarna är inkluderade i ICH-värdena.

<sup>c</sup> ”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 kreatininclearance-kategori hos patienter med NVAF i ENGAGE AF-TIMI 48. Händelsefrekvensen sjunker med ökande CrCL i båda behandlingsgrupperna.

**Tabell 7: Antal större blödningshändelser per kreatininclearance-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, säkerhetsanalys under behandling<sup>a</sup>**

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 kreatininclearance-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, säkerhetsanalys under behandling<sup>a</sup>**

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 kreatininclearance-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, säkerhetsanalys under behandling<sup>a</sup>**

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; mITT-population total studieperiod; n = antal patienter i undergrupp

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

<sup>a</sup>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 effektutfallet, 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 (tid inom terapeutiskt intervall, 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: Effektnytt från studien Hokusai-VTE – mITT-population, total studieperiod**

Primärt effektmått <sup>a</sup>	Edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) (N = 4 118)	Warfarin (N = 4 122)	Edoxaban jämfört med warfarin HR (95 % KI) <sup>b</sup> p-värde <sup>c</sup>
Alla försökspersoner med symtomatisk återkommande VTE <sup>c</sup> , 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.

- <sup>a</sup> Det primära effektmåttet är fastställd symtomatisk återkommande VTE (dvs. det sammansatta effektmåttet med DVT, icke-fatal LE och fatal LE).
- <sup>b</sup> 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).
- <sup>c</sup> 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 NT-proBNP ≥500 pg/ml.

Primära effektresultat förekom hos 14 (3,1 %) och 30 (6,2 %) edoxaban- respektive warfarinbehandlade försökspersoner [HR (95 % KI): 0,50 (0,26; 0,94)].

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

#### Säkerhet hos patienter med VTE (DVT och LE) i Hokusai-VTE

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

**Tabell 11: Blödningshändelser i studien Hokusai-VTE – säkerhetsanalys under behandlingsperiod<sup>a</sup>**

	<b>Edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) (N=4 118)</b>	<b>Warfarin (N=4 122)</b>
<b>Kliniskt relevant blödning (större och CRNM)<sup>b</sup>, n (%)</b>		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % KI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-värde	0,004 (för överlägsenhet)	
<b>Större blödning n (%)</b>		
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)
<b>CRNM blödning</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % KI)	0,80 (0,68; 0,93)	
<b>Alla blödningar</b>		
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

<sup>a</sup> Period med behandling: tid från första dos av studieläkemedel till sista dos plus 3 dagar.

<sup>b</sup> Primärt säkerhetsmått: 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.

### 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 icke-valvulärt förmaksflimmer 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 ( $\leq 60$  kg) eller samtidig användning av specifika P-gp-hämmare. Majoriteten av försökspersonerna i edoxaban- och warfaringrupperna 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 effektresultatet 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 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.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för edoxaban för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av arteriell trombos, behandling av tromboembolism och förebyggande av tromboembolism (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Edoxaban absorberas med maximala plasmakoncentrationer inom 1-2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 62 %. Mat ökar den maximala exponeringen 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. Edoxaban är dåligt lösligt vid pH 6,0 eller högre. Samtidig administrering av protonpumpshämmare hade ingen relevant inverkan på exponeringen för 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-glykoprotein (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 ( $\pm$ 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).

#### *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.

#### *Nedsatt njurfunktion*

AUC i plasma hos försökspersoner med lätt (CrCL >50-80 ml/min), måttligt (CrCL 30-50 ml/min) och svårt (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 (CrCL 15-29 ml/min) i förhållande till patienter med normal njurfunktion.

#### *Anti-FXa-aktivitet per CrCL-kategori*

Tabell 12 nedan visar anti-faktor Xa-aktivitet per CrCL-kategori för edoxaban för varje indikation.

**Tabell 12: Anti-FXa-aktivitet för edoxaban per kreatininclearance**

Edoxabandos	CrCL (ml/min)	Anti-FXa-aktivitet för edoxaban efter dosering (IE/ml) <sup>1</sup>	Anti-FXa-aktivitet för edoxaban före dosering (IE/ml) <sup>2</sup>
Median [intervall 2,5–97,5 %]			
<b>Förebyggande av stroke och systemisk embolism: NVAF</b>			
30 mg dagligen	≥ 30 till ≤ 50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg 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]
<b>Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE (VTE)</b>			
30 mg dagligen	≥ 30 till ≤ 50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg 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-glykoprotein (P-gp)-hämmare

<sup>1</sup> Efter dosering motsvarar  $C_{\max}$  (prover efter dosering togs 1–3 timmar efter administrering av edoxaban)

<sup>2</sup> 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-faktor Xa-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).

#### *Hemodialys*

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).

#### *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  $\leq 60$  kg 50 % reduktion av edoxabandosen och fick likartad effekt och mindre blödning jämfört med warfarin.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

PT, INR, aPTT och anti-faktor Xa korrelerar linjärt med edoxabankoncentrationerna.

### **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 råtta och kanin, men hade inga effekter på reproduktionsförmågan hos föräldraråttor.

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

I reproduktionsstudier på djur visade kanin ökad incidens av gallblåseförändringar vid doser på 200 mg/kg, som är cirka 65 gånger den högsta rekommenderade humana dosen (MRHD) på 60 mg/dag baserat på total kroppsyta i  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Ökade dräktighetsförluster efter implantation förekom hos råtta 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  
Hydroxipropylcellulosa  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmdragering:

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

Bliester av PVC/aluminium. Förpackningar med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100 filmdragerade tabletter. Endosbliester av PVC/aluminium med 10 x 1, 50 x 1 och 100 x 1 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**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/993/003  
EU/1/15/993/017-028

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 juni 2015

### **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 LÅKEMEDLET**

## A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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 Lixiana 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 Lixiana 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 Lixiana känner till patientkortet och att kortet ges till och går igenom med samtliga patienter som behandlas med Lixiana.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där Lixiana saluförs säkerställa att alla läkare som förväntas använda Lixiana 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 Lixiana-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 Lixiana 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 Lixiana 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. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lixiana 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 LÄKEMEDLET 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)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH

81366 Munich  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/993/001 10 filmdragerade tabletter  
EU/1/15/993/016 10 x 1 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Lixiana 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**

Lixiana 15 mg filmdragerade tabletter  
edoxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

Daiichi-Sankyo (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**ENDOSBLISTER (10 x 1 TABLETTER) FÖR 15 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lixiana 15 mg filmdragerade tabletter  
edoxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

Daiichi-Sankyo (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTRE KARTONG FÖR 30 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lixiana 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 LÄKEMEDLET 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)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 Munich  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/993/002	10 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/004	14 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/005	28 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/006	30 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/007	56 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/008	60 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/009	84 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/010	90 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/011	98 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/012	100 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/013	10 x 1 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/014	50 x 1 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/015	100 x1 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

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

Lixiana 30 mg

**17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – 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**

Lixiana 30 mg filmdragerade tabletter  
edoxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

Daiichi-Sankyo (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**

Lixiana 30 mg filmdragerade tabletter  
edoxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

Daiichi-Sankyo (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 (10 x 1 TABLETTER) FÖR 30 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lixiana 30 mg filmdragerade tabletter  
edoxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

Daiichi-Sankyo (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTRE KARTONG FÖR 60 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lixiana 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 LÄKEMEDLET 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)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 Munich  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/993/003	10 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/017	14 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/018	28 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/019	30 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/020	56 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/021	60 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/022	84 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/023	90 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/024	98 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/025	100 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/026	10 x 1 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/027	50 x 1 filmdragerade tabletter
EU/1/15/993/028	100 x1 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

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

Lixiana 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**

Lixiana 60 mg filmdragerade tabletter  
edoxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

Daiichi-Sankyo (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**

Lixiana 60 mg filmdragerade tabletter  
edoxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

Daiichi-Sankyo (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 (10 x 1 TABLETTER) FÖR 60 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lixiana 60 mg filmdragerade tabletter  
edoxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

Daiichi-Sankyo (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. ÖVRIGT**

## PATIENTKORT

### PATIENTKORT

#### **Lixiana**

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)

Lixiana 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

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

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

Se produktresumén för mer information.

Daiichi Sankyo [LOGO]

## OM DIN BEHANDLING

Du har ordinerats Lixiana, 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 Lixiana utan att rådfråga läkare, eftersom det kan öka risken för att du får en blodpropp.
- Läs bipacksedeln som finns i varje förpackning med Lixiana.

## NÄR DU SKA SÖKA LÄKARE

### RISK FÖR BLÖDNING

När du tar ett blodförtunnande läkemedel såsom Lixiana 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

**Lixiana 15 mg filmdragerade tabletter**

**Lixiana 30 mg filmdragerade tabletter**

**Lixiana 60 mg filmdragerade tabletter**

Edoxaban

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

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

### **1. Vad Lixiana är och vad det används för**

Lixiana 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 levring av blodet.

Lixiana 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.
- **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 Lixiana

### Ta inte Lixiana:

- 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 Lixiana:

- 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
  - blödningsrubbnings
  - 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 hjärtklaff.

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

Om du behöver genomgå en operation:

Det är mycket viktigt att ta Lixiana före och efter operationen vid exakt de tidpunkter som läkaren säger. Om möjligt ska du sluta att ta Lixiana minst 24 timmar före en operation. Läkaren kommer att bestämma när du ska börja med Lixiana igen.

### Barn och ungdomar

Lixiana rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 års ålder. Det finns ingen information om användning hos barn och ungdomar.

### Andra läkemedel och Lixiana

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 levrar sig (t.ex. heparin, klopidogrel eller K-vitaminantagonister såsom warfarin, acenokumarol, fenprokumon eller dabigatran, rivaroxaban, apixaban)
- antibiotika (t.ex. erytromycin)
- läkemedel som förhindrar att organ stöts bort efter transplantation (t.ex. ciklosporin)
- antiinflammatoriska och smärtlindrande läkemedel (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra (aspirin))

Tala om det för läkaren innan du tar Lixiana, eftersom dessa läkemedel kan öka effekterna av Lixiana och risken för oönskad blödning. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Lixiana 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 Lixiana, eftersom effekten av Lixiana kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Lixiana och om du behöver övervakas.

### **Graviditet och amning**

Ta inte Lixiana 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 Lixiana. Om du blir gravid under tiden du tar Lixiana ska du omedelbart tala om det för din läkare, som kommer att bestämma hur du ska behandlas.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

## **3. Hur du tar Lixiana**

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 tablett**

Svälj ned tablett, helst med vatten.

Lixiana kan tas med eller utan mat.

### **Läkaren kan ändra din blodförtunnande behandling enligt följande:**

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

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

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

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

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

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

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

Om du för närvarande tar 60 mg Lixiana:

Läkaren kommer att säga till dig att minska dosen av Lixiana 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 Lixiana.

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

Läkaren kommer att säga till dig att minska dosen av Lixiana 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 Lixiana.

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

Sluta ta Lixiana 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 Lixiana.

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

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

#### **Patienter som genomgår elkonvertering:**

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

#### **Om du har tagit för stor mängd av Lixiana**

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

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

#### **Om du har glömt att ta Lixiana**

Du ska ta tablett 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 Lixiana**

Sluta inte att ta Lixiana utan att först tala med läkare, eftersom Lixiana 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 Lixiana 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):

- andra typer av blödningar
- blödning i ögonen
- blödning från ett kirurgiskt sår efter en operation
- blodiga upphostningar
- blödning i hjärnan
- 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.

### 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 Lixiana ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på varje blister efter EXP. Utgångsdatum 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).  
*Lixiana 15 mg*: Varje tablett innehåller 15 mg edoxaban (som tosilat).  
*Lixiana 30 mg*: Varje tablett innehåller 30 mg edoxaban (som tosilat).  
*Lixiana 60 mg*: Varje tablett innehåller 60 mg edoxaban (som tosilat).
- Övriga innehållsämnen är:  
*Lixiana 15 mg*: Tablettkärna: mannitol (E421), pregelatiniserad stärkelse, krosprovidon, hydroxipropylcellulosa, magnesiumstearat (E470b).

*Lixiana 30 mg*: Tabletkärna: mannitol (E421), pregelatiniserad stärkelse, krosprovidon, hydroxietylcellulosa, magnesiumstearat (E470b).

*Lixiana 60 mg*: Tabletkärna: mannitol (E421), pregelatiniserad stärkelse, krosprovidon, hydroxietylcellulosa, magnesiumstearat (E470b).

- Filmdragering:

*Lixiana 15 mg*: hypromellos (E464), makrogol 8000, titandioxid (E171), talk, karnaubavax, röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172).

*Lixiana 30 mg*: hypromellos (E464), makrogol 8000, titandioxid (E171), talk, karnaubavax, röd järnoxid (E172).

*Lixiana 60 mg*: hypromellos (E464), makrogol 8000, titandioxid (E171), talk, karnaubavax, gul järnoxid (E172).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Lixiana 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.

Lixiana 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.

Lixiana 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.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
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 Belgium N.V.-S.A  
Tél/Tel: +32-(0) 10 48 95 95

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000

**Deutschland**

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH  
Tel. +49-(0) 89 7808 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300

**España**

Daiichi Sankyo España, S.A.  
Tel: +34 91 539 99 11

**France**

Daiichi Sankyo France S.A.S.  
Tel: +33-(0) 1 55 62 14 60

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 6611 333

**Ireland**

Daiichi Sankyo Ireland Ltd  
Tel: +353-(0) 1 489 3000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.  
Tel: +39-06 85 2551

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A  
Tél/Tel: +32-(0) 10 48 95 95

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888-5300

**Malta**

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

**Nederland**

Daiichi Sankyo Nederland B.V.  
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00

**Österreich**

Daiichi Sankyo Austria GmbH  
Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00

**Portugal**

Daiichi Sankyo Portugal, Unip., Lda.  
Tel: +351 21 4232010

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 (2) 58282010

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488

**United Kingdom**

Daiichi Sankyo UK Ltd  
Tel: +44-(0) 1753 893 600

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.**

**Övriga informationskällor**

Du kan få ytterligare information om detta läkemedel genom att skanna QR-koden nedan med en smartphone. Samma information finns också på följande webbadress: [www.dspatient.eu](http://www.dspatient.eu).

En QR-kod ska inkluderas

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