

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Lixiana 15 mg filmom obalené tablety
Lixiana 30 mg filmom obalené tablety
Lixiana 60 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lixiana 15 mg filmom obalené tablety

Každá 15 mg filmom obalená tableta obsahuje 15 mg edoxabanu (ako tosilát).

Lixiana 30 mg filmom obalené tablety

Každá 30 mg filmom obalená tableta obsahuje 30 mg edoxabanu (ako tosilát).

Lixiana 60 mg filmom obalené tablety

Každá 60 mg filmom obalená tableta obsahuje 60 mg edoxabanu (ako tosilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Lixiana 15 mg filmom obalené tablety

oranžové, okrúhle filmom obalené tablety (priemer 6,7 mm) s vyrazeným "DSC L15".

Lixiana 30 mg filmom obalené tablety

ružové, okrúhle filmom obalené tablety (priemer 8,5 mm) s vyrazeným "DSC L30".

Lixiana 60 mg filmom obalené tablety

žlté, okrúhle filmom obalené tablety (priemer 10,5 mm) s vyrazeným "DSC L60".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lixiana je indikovaná na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie dospelým pacientom s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (*non-valvular atrial fibrillation*, NVAf) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako napríklad kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek ≥ 75 rokov, diabetes mellitus, predchádzajúca cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA).

Lixiana je indikovaná dospelým pacientom na liečbu hlbokaj venóznej trombózy (*deep vein thrombosis*, DVT) a pľúcnej embólie (PE) a na prevenciu rekurentných DVT a PE (informácie o hemodynamicky nestabilných pacientoch s PE pozri v časti 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie

Odporúčaná dávka je 60 mg edoxabanu jedenkrát denne.

Liečba edoxabanom u pacientov s NVAF má pokračovať dlhodobo.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentných DVT a PE (VTE)

Odporúčaná dávka je 60 mg edoxabanu jedenkrát denne po začiatočnom podávaní parenterálneho antikoagulancia po dobu najmenej 5 dní (pozri časť 5.1). Edoxaban a iniciálne parenterálne antikoagulancium sa nemajú podávať súbežne.

Dĺžka trvania liečby DVT a PE (venózneho tromboembolizmu (VTE)), a prevencie rekurentného VTE majú byť individuálne nastavené po starostlivom zhodnotení prínosu liečby oproti riziku krvácania (pozri časť 4.4). Krátke trvanie liečby (aspoň 3 mesiace) má byť založené na prechodných rizikových faktoroch (napr. nedávny chirurgický zákrok, úraz, imobilizácia) a dlhšie trvanie má byť založené na trvalých rizikových faktoroch alebo idiopatickej DVT alebo PE.

Pre NVAF a VTE je odporúčaná dávka edoxabanu 30 mg jedenkrát denne, u pacientov s jedným alebo viacerými z nasledujúcich klinických faktorov:

- Stredne ťažká alebo ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) 15 - 50 ml/min)
- Nízka telesná hmotnosť ≤ 60 kg
- Súbežné užívanie nasledujúcich inhibítorov P-glykoproteínu (P-gp): cyklosporín, dronedarón, erytromycín alebo ketokonazol.

Tabuľka 1: Súhrn dávkovania u NVAF a VTE (DVT a PE)

Súhrnný sprievodca dávkovania		
Odporúčaná dávka		60 mg edoxabanu jedenkrát denne
Odporúčaná dávka pre pacientov s jedným alebo viacerými z nasledujúcich klinických faktorov:		
Porucha funkcie obličiek	<i>Stredne ťažká alebo ťažká (CrCl 15 – 50 ml/min)</i>	30 mg edoxabanu jedenkrát denne
Nízka telesná hmotnosť	≤ 60 kg	
Inhibítory P-gp	<i>Cyklosporín, dronedarón, erytromycín, ketokonazol</i>	

Vynechanie dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky edoxabanu, dávka sa má užiť ihneď a potom sa má pokračovať nasledujúci deň s jednou dennou dávkou ako je odporúčané. Pacient nemá užiť dvojnásobnú predpísanú dávku v rovnaký deň, aby nahradil vynechanú dávku.

Prechod na a z liečby edoxabanom

Pokračovanie antikoagulačnej liečby je dôležité u pacientov s NVAF a VTE. Môžu nastať situácie, ktoré vyžadujú zmenu antikoagulačnej liečby (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Zmena antikoagulačnej liečby pri NVAF a VTE (DVT a PE)

Prechod na edoxaban		
Z	Na	Odporúčanie
Antagonista vitamínu K (<i>vitamin K antagonist, VKA</i>)	edoxaban	Ukončíte podávanie VKA a začnite liečbu edoxabanom, ak je medzinárodný normalizovaný pomer (<i>international normalised ratio, INR</i>) $\leq 2,5$.
Perorálne antikoagulanciá iné ako VKA <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroxaban • apixaban 	edoxaban	Ukončíte podávanie dabigatranu, rivaroxabanu alebo apixabanu a začnite liečbu edoxabanom v čase podania nasledujúcej dávky perorálneho antikoagulancia (pozri časť 5.1).
Parenterálne antikoagulanciá	edoxaban	Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne. Subkutánne antikoagulancium (t.j. nízkomolekulárny heparín (<i>low molecular weight heparin, LMWH</i>), fondaparinux): Ukončíte podávanie subkutánneho antikoagulancia a začnite liečbu edoxabanom v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky subkutánneho antikoagulancia.
		Intravenózne nefrakciovaný heparín (<i>unfractionated heparin, UFH</i>): Ukončíte podávanie infúzie a začnite liečbu edoxabanom po 4 hodinách.

Prechod z edoxabanu		
Z	Na	Odporúčanie
Edoxaban	VKA	<p>Existuje možnosť neadekvátnej antikoagulácie počas prechodu z liečby edoxabanom na liečbu VKA. Kontinuálna adekvátna antikoagulácia má byť zabezpečená počas akéhokoľvek prechodu na alternatívne antikoagulancium.</p> <p><i>Perorálna možnosť:</i> Pacientom, ktorí sú momentálne na dávke 60 mg, podajte edoxaban v dávke 30 mg jedenkrát denne spolu s vhodnou dávkou VKA.</p> <p>Pacientom, ktorí sú momentálne na dávke 30 mg (pre jeden alebo viacero z nasledujúcich klinických faktorov: stredne ťažká alebo ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 15 – 50 ml/min), nízka telesná hmotnosť alebo použitie s určitými inhibítormi P-gp), podajte edoxaban v dávke 15 mg jedenkrát denne spolu s vhodnou dávkou VKA.</p> <p>Pacienti nemajú užiť nárazovú dávku VKA, aby sa urýchlene dosiahol stabilný INR medzi 2 a 3. Je vhodné zohľadniť udržiavaciu dávku VKA a či pacient predtým užíval VKA, alebo použiť platný liečebný VKA algoritmus zohľadňujúci INR, v súlade s miestnou praxou.</p> <p>Akonáhle je dosiahnuté $INR \geq 2,0$, liečba edoxabanom má byť prerušená. Väčšina pacientov (85 %) má byť schopná dosiahnuť $INR \geq 2,0$ do 14 dní od súbežného podávania edoxabanu a VKA. Po 14 dňoch sa odporúča ukončenie liečby edoxabanom a ďalšie titrovanie VKA na dosiahnutie INR medzi 2 a 3.</p> <p>INR sa odporúča merať najmenej 3-krát v priebehu prvých 14 dní súbežnej liečby, a to tesne pred užitím dennej dávky edoxabanu, aby sa minimalizoval vplyv edoxabanu na meranie INR. Súbežné užívanie edoxabanu a VKA môže zvýšiť INR po podaní dávky edoxabanu až o 46 %.</p> <p><i>Parenterálna možnosť:</i> Ukončíte podávanie edoxabanu a podajte parenterálne antikoagulancium a VKA v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky edoxabanu. Ak sa raz dosiahne stabilný $INR \geq 2,0$, podávanie parenterálneho antikoagulancia sa má ukončiť a má sa pokračovať v podávaní VKA.</p>
Edoxaban	Perorálne antikoagulanciá iné ako VKA	Ukončíte podávanie edoxabanu a začnite podávať perorálne antikoagulancium iné ako VKA v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky edoxabanu.

Prechod z edoxabanu		
Z	Na	Odporúčanie
Edoxaban	Parenterálne antikoagulanciá	Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne. Ukončíte podávanie edoxabanu a začnite podávať parenterálne antikoagulancium v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky edoxabanu.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Nie je potrebné zníženie dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Funkcia obličiek má byť zhodnotená u všetkých pacientov na základe výpočtu CrCl pred začatím liečby edoxabanom za účelom vylúčenia pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (t.j. CrCl < 15 ml/min), aby sa použila správna dávka edoxabanu u pacientov s CrCl 15-50 ml/min (30 mg jedenkrát denne), u pacientov s CrCl > 50 ml/min (60 mg jedenkrát denne) a pri rozhodovaní o použití edoxabanu u pacientov so zvýšeným CrCl (pozri časť 4.4).

Funkcia obličiek má byť tiež zhodnotená pri podozrení na zmenu funkcie obličiek počas liečby (napr. hypovolémia, dehydratácia a v prípade súbežného užívania určitých liekov).

Metóda použitá na odhad funkcie obličiek (CrCl v ml/min) počas klinického vývoja edoxabanu bola Cockcroftova-Gaultova metóda. Vzorec je nasledujúci:

- Pre kreatinín v $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{vek [roky]}) \times \text{telesná hmotnosť [kg]} (\times 0,85 \text{ ak ide o ženu})}{\text{kreatinín v sére } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Pre kreatinín v mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{vek [roky]}) \times \text{telesná hmotnosť [kg]} (\times 0,85 \text{ ak ide o ženu})}{72 \times \text{kreatinín v sére [mg/dl]}}$$

Táto metóda sa odporúča pri hodnotení CrCl pacientov pred a počas liečby edoxabanom.

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCl > 50 – 80 ml/min) je odporúčaná dávka edoxabanu 60 mg jedenkrát denne.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 15 – 50 ml/min) je odporúčaná dávka edoxabanu 30 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

U pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (*end stage renal disease*, ESRD) (CrCl < 15 ml/min) alebo u dialyzovaných pacientov sa použitie edoxabanu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Edoxaban je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania (pozri časť 4.3).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa použitie edoxabanu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene je odporúčaná dávka edoxabanu 60 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2). Edoxaban sa má používať s opatrnosťou u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Pacienti so zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov (alanínaminotransferáza (ALT) alebo aspartátaminotransferáza (AST) > 2 x horný limit normálu (*upper limit of normal*, ULN)) alebo celkovým bilirubínom $\geq 1,5$ x ULN, boli z klinických štúdií vylúčení. Preto sa má edoxaban v tejto populácii používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). Pred začatím liečby edoxabanom má byť vykonané funkčné vyšetrenie pečene.

Telesná hmotnosť

U pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg je odporúčaná dávka edoxabanu 30 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Pohlavie

Nie je potrebné zníženie dávky (pozri časť 5.2).

Súbežné užívanie Lixiany s inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp)

U pacientov, ktorí užívajú súbežne Lixianu a nasledujúce inhibítory P-gp: cyklosporín, dronedarón, erytromycín alebo ketokanazol, je odporúčaná dávka Lixiany 30 mg raz denne (pozri časť 4.5). Pri súbežnom užívaní amiodarónu, chinidínu alebo verapamilu nie je potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.5).

Užívanie Lixiany s inými inhibítormi P-gp, vrátane inhibítorov proteázy HIV, nebolo skúmané.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť edoxabanu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pacienti, ktorí podstupujú kardioverziu

U pacientov, ktorých stav môže vyžadovať kardioverziu, sa môže liečba Lixianou začať alebo v nej pokračovať. Aby sa zabezpečila adekvátna antikoagulácia, je potrebné pri kardioverzii s využitím transezofageálnej echokardiografie (*transoesophageal echocardiogram*, TEE) u pacientov, ktorí neboli predtým liečení antikoagulantami, začať liečbu Lixianou najmenej **2 hodiny** pred kardioverziou (pozri časti 5.1 a 5.2). Kardioverziu je potrebné vykonať najneskôr do 12 hodín po dávke Lixiany v deň výkonu.

U všetkých pacientov, ktorí podstupujú kardioverziu: Pred kardioverziou je potrebné potvrdiť, že pacient užil Lixianu tak, ako mu bolo predpísané. Rozhodnutie o začatí a trvaní liečby má byť založené na vydaných pokynoch pre antikoagulačnú liečbu u pacientov, ktorí podstupujú kardioverziu.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Edoxaban možno užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky významné aktívne krvácanie.

Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania.

Zranenie alebo stav, ak predstavuje významné riziko závažného krvácania. Môže zahŕňať súčasnú alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, chrbtici alebo operáciu očí, nedávne intrakraniálne krvácanie, diagnostikované alebo suspektne varixy pažeráka, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo závažné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.

Nekontrolovaná ťažká hypertenzia.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. UFH, LMWH (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran etexilát, rivaroxaban, apixaban, atď.) s výnimkou osobitných okolností pri prestavovaní perorálnej antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (pozri časť 4.5).

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Edoxaban 15 mg nie je indikovaný ako monoterapia, pretože môže viesť k zníženiu účinnosti. Je indikovaný len v procese prechodu z edoxabanu 30 mg (u pacientov s jedným alebo s viacerými klinických faktormi zvyšujúcimi expozíciu, pozri tabuľku 1) na VKA, spolu s príslušnou dávkou VKA (pozri tabuľku 2, časť 4.2).

Riziko hemorágie

Edoxaban zvyšuje riziko krvácania a môže spôsobiť závažné, potenciálne smrteľné krvácanie. Edoxaban, rovnako ako iné antikoagulanciá, sa odporúča používať s opatrnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania. Ak dôjde ku závažnému krvácaniu, podávanie edoxabanu sa má prerušiť (pozri časti 4.8 a 4.9).

V klinických štúdiách sa mukózne krvácanie (napr. epistaxa, gastrointestinálne krvácanie, urogenitálne krvácanie) a anémia pozorovali častejšie počas dlhodobej liečby edoxabanom v porovnaní s liečbou VKA. Pokiaľ sa uzná za vhodné, okrem primeraného klinického vyšetrenia, je dôležitá laboratórna kontrola hodnoty hemoglobínu/hematokritu za účelom detekcie okultného krvácania.

Niekoľko podskupín pacientov, ako sa uvádza nižšie, má zvýšené riziko krvácania. Títo pacienti sa musia po začatí liečby starostlivo monitorovať pre prejavy a príznaky komplikácií krvácania a anémie (pozri časť 4.8). Akýkoľvek nevysvetliteľný pokles hemoglobínu alebo tlaku krvi má viesť k hľadaniu zdroja krvácania.

Antikoagulačný účinok edoxabanu nemôže byť spoľahlivo monitorovaný štandardnými laboratórnymi testami.

Špecifická antikoagulačná reverzná látka pre edoxaban nie je k dispozícii (pozri časť 4.9).

Hemodialýza signifikantne neprispieva ku klírensu edoxabanu (pozri časť 5.2).

Staršie osoby

U starších pacientov je súbežné podávanie edoxabanu s kyselinou acetylsalicylovou (*acetylsalicylic acid*, ASA) potrebné robiť opatrne kvôli potenciálne vyššiemu riziku krvácania (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Plazmatická plocha pod krivkou (*area under the curve*, AUC) u účastníkov s miernou (CrCl > 50 - 80 ml/min), stredne ťažkou (CrCl 30 - 50 ml/min) a ťažkou (CrCl < 30 ml/min, ale nie dialyzovaných) poruchou funkcie obličiek sa zvýšila o 32 %, 74 % a 72 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2 pre zníženie dávky).

U pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek alebo u dialyzovaných pacientov sa Lixiana neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Funkcia obličiek u NVAF

Tendencia k poklesu účinnosti so stúpajúcim CrCl bola pozorovaná u edoxabanu v porovnaní s dobre riadenou warfarinizáciou (pozri časť 5.1, ENGAGE AF-TIMI 48 a dodatočné údaje z E314 a ETNA-AF).

Edoxaban sa má u pacientov s NVAF a vysokým CrCl používať len po starostlivom zhodnotení individuálneho rizika tromboembolizmu a krvácania.

Zhodnotenie funkcie obličiek: CrCl má byť monitorovaný na začiatku liečby u všetkých pacientov a neskôr, ak je to klinicky indikované (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Použitie edoxabanu sa neodporúča u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).

Edoxaban sa má používať s opatrnosťou u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pacienti so zvýšenými pečevnými enzýmami (ALT/AST > 2 x ULN) alebo celkovým bilirubínom $\geq 1,5$ x ULN boli z klinických štúdií vylúčení. Preto sa má edoxaban v tejto populácii používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2). Pred začatím liečby edoxabanom má byť vykonané funkčné vyšetrenie pečene.

Pravidelné monitorovanie pečene sa odporúča u pacientov liečených edoxabanom viac ako 1 rok.

Prerušenie pre chirurgický zákrok a iné intervencie

Ak musí byť antikoagulačná liečba prerušená, aby sa znížilo riziko krvácania pri chirurgickom alebo inom výkone, edoxaban sa má vysadiť čo najskôr a pokiaľ možno aspoň 24 hodín pred výkonom.

Pri rozhodovaní, či má byť výkon odložený o 24 hodín po podaní poslednej dávky edoxabanu, sa má zvážiť zvýšené riziko krvácania voči urgencii výkonu. Edoxaban má byť znovu nasadený po chirurgickom zákroku alebo inom výkone hneď ako sa preukáže adekvátne hemostáza, berúc do úvahy, že čas nástupu antikoagulačného liečebného účinku edoxabanu je 1 - 2 hodiny. Ak sa perorálne lieky nemôžu užívať počas alebo po chirurgickom výkone, je potrebné zvážiť podanie parenterálneho antikoagulancia a potom prechod na perorálny edoxaban jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Interakcia s inými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu

Súbežné užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu, môže zvýšiť riziko krvácania. Medzi tieto lieky patria ASA, inhibítory trombocytov P2Y₁₂, iné antitrombotiká, fibrinolytická liečba, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) alebo inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRI) a chronické nesteroidné protizápalové lieky (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) (pozri časť 4.5).

Protetické srdcové chlopne a stredne ťažká až ťažká stenóza mitrálnej chlopne

Edoxaban sa neskúmal u pacientov s mechanickými srdcovými chlopňami, u pacientov počas prvých 3 mesiacov po implantácii bioprotetickej srdcovej chlopne, s alebo bez fibrilácie predsiení, alebo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou stenózou mitrálnej chlopne. Preto sa použitie edoxabanu u týchto pacientov neodporúča.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, ktorí vyžadujú trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu

Edoxaban sa neodporúča ako alternatíva UFH u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu podstúpiť trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu, pretože bezpečnosť a účinnosť edoxabanu neboli stanovené v týchto klinických situáciách.

Pacienti s aktívnym nádorovým ochorením

Účinnosť a bezpečnosť edoxabanu pri liečbe a/alebo prevencii VTE u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením nebola stanovená.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulačiami (*direct acting oral anticoagulants*, DOAC) ako je edoxaban sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojití pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Laboratórne koagulačné parametre

Hoci sa pri liečbe edoxabanom nevyžaduje bežné monitorovanie, antikoagulačný efekt edoxabanu je možné odhadnúť pomocou kalibrovaného kvantitatívneho testu pre anti-faktor Xa (anti-FXa), ktorý môže pomôcť informovať v klinických rozhodnutiach niektorých situácií ako napr. predávkovanie a urgentná operácia (pozri tiež časť 5.2).

Edoxaban predlžuje štandardné testy zrážanlivosti ako je protrombínový čas (*prothrombin time*, PT), INR a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), v dôsledku inhibície faktoru Xa (FXa). Zmeny pozorované v týchto testoch zrážanlivosti pri očakávaných terapeutických dávkach sú však malé, podliehajú vysokému stupňu variability a nie sú užitočné pri monitorovaní antikoagulačného účinku edoxabanu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Edoxaban je absorbovaný prevažne v hornej časti gastrointestinálneho (GI) traktu. Preto lieky alebo chorobné stavy, ktoré zvyšujú vyprázdňovanie žalúdka a črevnú motilitu, môžu znížiť rozpúšťanie a absorpciu edoxabanu.

Inhibítory P-gp

Edoxaban je substrátom efluxného transportéra P-gp. Vo farmakokinetických (PK) štúdiách viedlo súbežné podávanie edoxabanu s inhibítormi P-gp (napr. cyklosporínom, dronedarónom, erytromycínom, ketokonazolom, chinidínom alebo verapamilom), k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie edoxabanu. Súbežné užívanie edoxabanu s cyklosporínom, dronedarónom, erytromycínom alebo ketokonazolom vyžaduje zníženie dávky na 30 mg jedenkrát denne. Súbežné užívanie edoxabanu s chinidínom, verapamilom alebo amiodarónom nevyžaduje na základe klinických údajov zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Užívanie edoxabanu s inými inhibítormi P-gp, vrátane inhibítorov proteázy vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (*human immunodeficiency virus*, HIV), sa neskúmalo.

Edoxaban 30 mg jedenkrát denne musí byť podávaný počas súbežného užívania s nasledujúcimi inhibítormi P-gp:

- *Cyklosporín*: Súbežné podanie jednorazovej dávky cyklosporínu 500 mg s jednorazovou dávkou edoxabanu 60 mg zvýšilo AUC edoxabanu o 73 % a maximálnu sérovú koncentráciu (*maximum serum concentration*, C_{max}) edoxabanu o 74 %.

- *Dronedarón*: Dronedarón 400 mg dvakrát denne počas 7 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabanu 60 mg 5. deň zvýšil AUC edoxabanu o 85 % a C_{max} edoxabanu o 46 %.
- *Erytromycín*: Erytromycín 500 mg štyrikrát denne počas 8 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabanu 60 mg 7. deň zvýšil AUC edoxabanu o 85 % a C_{max} edoxabanu o 68 %.
- *Ketokonazol*: Ketokonazol 400 mg jedenkrát denne počas 7 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabanu 60 mg 4. deň zvýšil AUC edoxabanu o 87 % a C_{max} edoxabanu o 89 %.

Edoxaban 60 mg jedenkrát denne sa odporúča počas súbežného užívania s nasledujúcimi inhibítormi P-gp:

- *Chinidín*: Chinidín 300 mg jedenkrát denne 1. a 4. deň a trikrát denne 2. a 3. deň s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabanu 60 mg 3. deň, zvýšil AUC edoxabanu za 24 hodín o 77 % a C_{max} edoxabanu o 85 %.
- *Verapamil*: Verapamil 240 mg jedenkrát denne 11 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabanu 60 mg 10. deň, zvýšil AUC and C_{max} edoxabanu približne o 53 %.
- *Amiodarón*: Súčasné podávanie amiodaronu 400 mg jedenkrát denne s edoxabanom 60 mg jedenkrát denne zvýšilo AUC o 40 % a C_{max} o 66 %. Toto nebolo považované za klinicky významné. V štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 u NVAF boli výsledky účinnosti a bezpečnosti pre účastníkov so súbežným a bez súbežného užívania amiodaronu podobné.

Induktory P-gp

Súbežné podávanie edoxabanu s induktorom P-gp rifampicínom viedlo k zníženiu priemernej AUC edoxabanu a skrátenému polčasu, s možným poklesom jeho farmakodynamických účinkov. Súbežné užívanie edoxabanu s inými induktormi P-gp (napr. fenytoínom, karbamazepínom, fenobarbitalom alebo ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*)) môže viesť ku zníženiu plazmatických koncentrácií edoxabanu. Edoxaban má byť používaný s opatnosťou pri súbežnom podávaní s induktormi P-gp.

Substráty P-gp

Digoxín: Edoxaban 60 mg jedenkrát denne 1.-14. deň so súbežným podávaním opakovaných denných dávok digoxínu 0,25 mg dvakrát denne (8. a 9. deň) a 0,25 mg jedenkrát denne (10. až 14. deň) zvýšil C_{max} edoxabanu o 17 %, bez významného vplyvu na AUC alebo renálny klírens v rovnovážnom stave. Pri preskúmaní vplyvu edoxabanu na farmakokinetiku digoxínu sa C_{max} digoxínu zvýšila približne o 28 % a AUC o 7 %. Nepovažovalo sa to za klinicky významné. Pri podávaní edoxabanu s digoxínom nie je nevyhnutná žiadna úprava dávky.

Antikoagulanciá, antiagreganciá, NSAID a SSRI/SNRI

Antikoagulanciá: Súbežné podávanie edoxabanu s inými antikoagulanciami je kontraindikované kvôli zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.3).

ASA: Súbežné podávanie ASA (100 mg alebo 325 mg) a edoxabanu predĺžilo dobu krvácania vzhľadom na ktorýkoľvek z týchto liekov samostatne. Súbežné podávanie vysokej dávky ASA (325 mg) zvýšilo rovnovážny stav C_{max} edoxabanu o 35 % a AUC edoxabanu o 32 %. Súbežné chronické užívanie vysokej dávky ASA (325 mg) s edoxabanom sa neodporúča. Súbežné podávanie dávok vyšších ako 100 mg kyseliny acetylsalicylovej má byť vykonané iba pod lekárskej dohľadom.

V klinických štúdiách bolo súbežné užívanie ASA (nízka dávka ≤ 100 mg/deň), iných antiagregancií a tienopyridínov povolené a malo za následok približne 2-násobné zvýšenie závažného krvácania v porovnaní s nesúbežným užívaním, hoci v podobnom rozsahu ako v skupinách s edoxabanom a warfarínom (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie nízkej dávky ASA (≤ 100 mg) neovplyvnilo maximálnu alebo celkovú expozíciu edoxabanu buď po jednorazovej dávke alebo v rovnovážnom stave.

Edoxaban môže byť súbežne podávaný s nízkou dávkou ASA (≤ 100 mg/deň).

Inhibitory krvných doštičiek: V ENGAGE AF-TIMI 48 bolo súbežné užívanie tienopyridínov (napr. klopidoogrelu) v monoterapii povolené a malo za následok zvýšenie klinicky významného krvácania, hoci s nižším rizikom krvácania pri edoxabane v porovnaní s warfarínom (pozri časť 4.4).

Existujú veľmi obmedzené skúsenosti pri použití edoxabanu s duálnou antiagregačnou liečbou alebo fibrinolytikami.

NSAID: Súbežné podávanie naproxénu a edoxabanu predĺžilo čas krvácania v porovnaní s každým z týchto liekov samostatne. Naproxén nemal vplyv na C_{max} a AUC edoxabanu. V klinických štúdiách malo súbežné podávanie NSAID za následok zvýšenie klinicky významného krvácania. Chronické užívanie NSAID a edoxabanu sa neodporúča.

SSRI/SNRI: Tak ako pri iných antikoagulanciách, existuje možnosť, že pacienti majú zvýšené riziko krvácania v prípade súbežného užívania SSRI alebo SNRI kvôli ich hlásenému vplyvu na krvné doštičky (pozri časť 4.4).

Vplyv edoxabanu na iné lieky

Edoxaban zvýšil C_{max} súbežne podávaného digoxínu o 28 %, avšak AUC neovplyvnil. Edoxaban nemal vplyv na C_{max} a AUC chinidínu.

Edoxaban znížil C_{max} a AUC súbežne podávaného verapamilu o 14 % a 16 %, v uvedenom poradí.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku sa majú počas liečby edoxabanom vyhnúť otehotneniu.

Gravidita

Bezpečnosť a účinnosť edoxabanu nebola u gravidných žien stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Vzhľadom na potenciálnu reprodukčnú toxicitu, vlastné riziko krvácania a dôkaz, že edoxaban prestupuje placentou, je liek Lixiana kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť edoxabanu nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje získané na zvieratách naznačujú, že edoxaban sa vylučuje do materského mlieka. Liek Lixiana je preto kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3). Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu.

Fertilita

Nevykonal sa žiadne špecifické štúdie s edoxabanom u ľudí na hodnotenie vplyvov na fertilitu. V štúdiu fertility na samcoch a samiciach potkanov sa žiadne účinky nepozorovali (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lixiana nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil edoxabanu je založený na dvoch štúdiách fázy 3 (21 105 pacientov s NVAF a 8 292 pacientov s VTE (DVT a PE)) a na skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou edoxabanom sú epistaxa (7,7 %), hematória (6,9 %) a anémia (5,3 %).

Krvácanie sa môže objaviť v akomkoľvek mieste a môže byť závažné a dokonca fatálne (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 3 uvádza zoznam nežiaducich reakcií z dvoch pivotných štúdií fázy 3 u pacientov s VTE a NVAF v kombinácii oboch indikácií a nežiaduce reakcie na liek identifikované po uvedení lieku na trh. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa MedDRA triedy orgánových systémov (*system organ class*, SOC) a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Tabuľka 3: Zoznam nežiaducich reakcií pre NVAF a VTE

Trieda orgánových systémov	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Anémia	časté
Trombocytopénia	menej časté
Poruchy imunitného systému	
Hypersenzitivita	menej časté
Anafylaktická reakcia	zriedkavé
Alergický edém	zriedkavé
Poruchy nervového systému	
Závraty	časté
Bolesť hlavy	časté
Intrakraniálne krvácanie (<i>intracranial haemorrhage</i> , ICH)	menej časté
Subarachnoidálne krvácanie	zriedkavé
Poruchy oka	
Konjunktiválne krvácanie/krvácanie do sklér	menej časté
Intraokulárne krvácanie	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Perikardiálne krvácanie	zriedkavé
Poruchy ciev	
Iné krvácanie	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Epistaxa	časté
Hemoptýza	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Bolesť brucha	časté
Krvácanie do dolného gastrointestinálneho traktu	časté
Krvácanie do horného gastrointestinálneho traktu	časté
Orálne/Faryngeálne krvácanie	časté
Nauzea	časté
Retroperitoneálne krvácanie	zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	časté
Zvýšenie gammaglutamyltransferázy	časté
Zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi	menej časté
Zvýšenie transamináz	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Krvácanie do kožných mäkkých tkanív	časté
Vyrážka	časté
Pruritus	časté
Urtikária	menej časté

Trieda orgánových systémov	Frekvencia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Intramuskulárne krvácanie (bez kompartment syndrómu)	zriedkavé
Intraartikulárne krvácanie	zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	
Makroskopická hematuria/uretrálne krvácanie	časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Vaginálne krvácanie ¹	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Krvácanie v mieste vpichu	časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene	časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Krvácanie v mieste chirurgického zákroku	menej časté
Subdurálne krvácanie	zriedkavé
Krvácanie počas výkonu	zriedkavé

¹ Hlásené frekvencie sú založené na ženskej populácii v klinických štúdiách. Vaginálne krvácanie bolo hlásené často u žien vo veku menej ako 50 rokov, zatiaľ čo u žien vo veku nad 50 rokov bolo menej časté.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hemoragická anémia

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku sa môže použitie edoxabanu spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9). Počas dlhodobej liečby edoxabanom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických štúdiách častejšie pozorovalo mukózne krvácanie (napr. epistaxa, gastrointestinálne, urogenitálne) a anémia. Preto sa okrem dodatočného klinického sledovania majú na detekciu skrytého krvácania pridať laboratórne vyšetrenia hodnôt hemoglobínu/hematokritu, podľa toho, čo sa posúdi za vhodné. Riziko krvácania sa môže u určitých skupín pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri časť 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Krvácajúce komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V súvislosti s užívaním edoxabanu boli hlásené známe sekundárne komplikácie závažného krvácania, ako je kompartment syndróm a zlyhanie obličiek z dôvodu hypoperfúzie. Možnosť hemorágie sa má preto zväziť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva ktorúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie edoxabanom môže viesť ku krvácaniu. Skúsenosti s prípadmi predávkovania sú veľmi obmedzené.

Špecifické antidotum antagonistujúce farmakodynamický účinok edoxabanu nie je dostupné.

Skoré podanie aktívneho uhlia možno zvážiť v prípade predávkovania edoxabanom kvôli zníženiu absorpcie. Toto odporúčanie je založené na štandardnej liečbe predávkovania liekmi a na dostupných údajoch s podobnými zlúčeninami, keďže použitie aktívneho uhlia na zníženie absorpcie edoxabanu nebolo špecificky študované v klinickom programe edoxabanu.

Manažment krvácania

Ak dôjde ku krvácajúcim komplikáciám u pacientov, ktorí užívajú edoxaban, ďalšie podanie edoxabanu sa má oddialiť alebo sa má liečba ukončiť, podľa toho, čo je vhodné. Edoxaban má terminálny polčas približne 10 až 14 hodín (pozri časť 5.2). Manažment má byť individuálny podľa závažnosti a miesta krvácania. Podľa potreby sa má použiť vhodná symptomatická liečba, ako je mechanická kompresia (napr. pri závažnej epistaxe), chirurgická hemostáza so zabezpečením kontroly krvácania, náhradou tekutín a hemodynamickou podporou, krvnými derivátmi (jednotkami erytrocytarnej masy alebo čerstvou zmrazenou plazmou, v závislosti od súvisiacej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocytmi.

Pre život ohrozujúce krvácania ktoré nemožno zvládnuť pomocou opatrení ako je transfúzia alebo hemostáza sa ukázalo, že podanie koncentráту 4 faktorov protrombínového komplexu (*prothrombin complex concentrate*, PCC) pri 50 IU/kg viedlo k zvráteniu účinku edoxabanu 30 minút po ukončení infúzie.

Zvážiť sa dá tiež použitie rekombinantného faktora VIIa (r-FVIIa). Existujú však len obmedzené klinické skúsenosti s používaním tohto produktu u osôb užívajúcich edoxaban.

V prípade závažného krvácania je podľa možnosti potrebné zvážiť konzultáciu s miestnym odborníkom na koaguláciu.

Nepredpokladá sa, že by protamín sulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu edoxabanu.

U účastníkov užívajúcich edoxaban neexistujú žiadne skúsenosti s použitím antifibrinolytík (kyselina tranexámová, kyselina aminokaprónová). Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu ani skúsenosti s použitím systémových hemostatík (dezmpresín, aprotinín) u účastníkov užívajúcich edoxaban. V dôsledku vysokej väzbovosti edoxabanu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, priame inhibítory faktora Xa; ATC kód: B01AF03.

Mechanizmus účinku

Edoxaban je vysoko selektívny, priamy a reverzibilný inhibítor FXa, serínovej proteázy lokalizovanej v konečnej spoločnej dráhe koagulačnej kaskády. Edoxaban inhibuje voľný FXa a aktivitu protrombinázy. Inhibícia FXa v koagulačnej kaskáde redukuje tvorbu trombínu, predlžuje čas zrážania a redukuje riziko tvorby trombov.

Farmakodynamické účinky

Edoxaban vyvoláva rýchly nástup farmakodynamických účinkov počas 1-2 hodín, čo zodpovedá maximálnej expozícii edoxabanu (C_{max}). Farmakodynamické účinky namerané analýzou anti-FXa sú predvídateľné a korelujú s dávkou a koncentráciou edoxabanu. Ako výsledok inhibície FXa edoxaban

tiež predlžuje čas zrážania v testoch ako je PT a aPTT. Zmeny pozorované v týchto testoch zrážania sa predpokladajú v terapeutickej dávke, avšak sú malé, podliehajú vysokému stupňu variability a nie sú užitočné pri monitorovaní antikoagulačného účinku edoxabanu.

Účinky markerov koagulácie pri prechode z rivaroxabanu, dabigatranu alebo apixabanu na edoxaban
V klinických farmakologických štúdiách dostávali zdraví účastníci rivaroxaban 20 mg jedenkrát denne, dabigatran 150 mg dvakrát denne alebo apixaban 5 mg dvakrát denne, nasledované jednorazovou dávkou edoxabanu 60 mg 4. deň. Bol meraný vplyv na PT a iné koagulačné biomarkery (napr. anti-FXa, aPTT). Po prechode na edoxaban 4. deň bol PT ekvivalentný ku 3. dňu u rivaroxabanu a apixabanu. U dabigatranu bola pozorovaná vyššia aktivita aPTT po podaní edoxabanu pri predchádzajúcej liečbe dabigatranom v porovnaní s liečbou po podaní samotného edoxabanu. Považuje sa to za dôsledok preklenovacieho vplyvu liečby dabigatranom, avšak toto nevedlo k predĺženiu času krvácania.

Na základe týchto údajov sa pri prechode z týchto antikoagulancií na edoxaban môže prvá dávka edoxabanu začať v čase ďalšej plánovanej dávky predchádzajúceho antikoagulantia (pozri časť 4.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie

Klinický program edoxabanu pre fibriláciu predsiení bol navrhnutý na preukázanie účinnosti a bezpečnosti dvoch skupín, ktorým boli podávané dávky edoxabanu v porovnaní s warfarínom na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s NVAF a pri strednom až vysokom riziku cievnej mozgovej príhody a pri príhodách systémovej embolizácie (*systemic embolic events*, SEE).

V pivotnej štúdií ENGAGE AF-TIMI 48 (udalosťami riadená fáza 3 multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito placebo kontrolovanej štúdie s paralelnými skupinami) bolo 21 105 účastníkov s priemerným CHADS₂ skóre (kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek \geq 75 rokov, diabetes mellitus, cievna mozgová príhoda) 2,8 randomizovaných buď do skupiny liečenej edoxabanom 30 mg jedenkrát denne alebo do skupiny liečenej edoxabanom 60 mg jedenkrát denne alebo warfarínom. Účastníci v oboch liečebných skupinách edoxabanu mali dávky znížené na polovicu, ak bol prítomný jeden alebo viac z nasledujúcich klinických faktorov: stredne ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 30 - 50 ml/min), nízka telesná hmotnosť (\leq 60 kg) alebo súbežné užívanie špecifických inhibítorov P-gp (verapamil, chinidín, dronedarón).

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola kombinácia cievnej mozgovej príhody a SEE. Sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali: kombinácia cievnej mozgovej príhody, SEE a kardiovaskulárnej (*cardiovascular*, CV) mortality; významné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (*major adverse cardiovascular event*, MACE), ktoré sú kombináciou nefatálneho infarktu myokardu (IM), nefatálnej cievnej mozgovej príhody, nefatálnej SEE a úmrtia z kardiovaskulárnych príčin alebo na krvácanie; kombináciou cievnej mozgovej príhody, SEE a celkovej mortality.

Medián štúdie liekovej expozície, pre obe skupiny liečené edoxabanom 60 mg aj 30 mg, bol 2,5 roka. Medián následného sledovania štúdie, pre obe skupiny liečené edoxabanom 60 mg aj 30 mg, bol 2,8 roka. Medián expozície v skupine liečenej edoxabanom 60 mg bol 15 471 osoborokov, v skupine liečenej edoxabanom 30 mg bol 15 840 a medián následného sledovania štúdie v skupine liečenej edoxabanom 60 mg bol 19 191 osoborokov, v skupine liečenej edoxabanom 30 mg bol 19 216.

V skupine liečenej warfarínom bol medián TTR (čas v terapeutickom rozmedzí, INR 2,0-3,0) 68,4 %.

Hlavná analýza účinnosti bola zameraná na zobrazenie non-inferiority edoxabanu oproti warfarínu pri prvej cievnej mozgovej príhode alebo SEE počas liečby alebo do 3 dní od podania poslednej dávky v modifikovanej intention-to-treat (mITT) populácii. Edoxaban 60 mg nebol horší ako warfarín v primárnom ukazovateli účinnosti, cievnej mozgovej príhody alebo SEE (horná hranica 97,5 % CI pre pomer rizík (*hazard ratio*, HR) bol pod vopred stanoveným rozpätím non-inferiority 1,38) (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Cievne mozgové príhody a SEE v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, počas liečby)

Primárny ukazovateľ	Edoxaban 60 mg (znižovaná dávka 30 mg) (N = 7 012)	Warfarín (N = 7 012)
Prvá cievna mozgová príhoda/SEE^a		
n	182	232
Výskyt príhod (%/rok) ^b	1,18	1,50
HR (97,5 % CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-hodnota non-inferiority ^c	< 0,0001	
Prvá ischemická cievna mozgová príhoda		
n	135	144
Výskyt príhod (%/rok) ^b	0,87	0,93
HR (95 % CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Prvá hemoragická cievna mozgová príhoda		
n	40	76
Výskyt príhod (%/rok) ^b	0,26	0,49
HR (95 % CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Prvá SEE		
n (%/rok) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95 % CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Skratky: HR (*hazard ratio*) = pomer rizík verzus warfarín, CI (*confidence interval*) = interval spoľahlivosti, n = počet príhod, mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat, N = počet účastníkov v mITT populácii, SEE = systémová embolická príhoda.

^a Účastník môže byť zastúpený vo viacerých radoch.

^b Výskyt príhod (%/rok) je prepočítaný ako počet príhod/expozícia osoborokov.

^c Obojstranná p-hodnota je založená na rozpätí non-inferiority 1,38.

Počas celého sledovaného obdobia v ITT populácii (analýza nastavená na zobrazenie superiority) došlo k hodnotenej cievnej mozgovej príhode alebo SEE u 296 účastníkov v skupine edoxabanu 60 mg (1,57 % ročne) a u 337 účastníkov v skupine s warfarínom (1,80 % ročne). V porovnaní s účastníkmi liečenými warfarínom bol HR v skupine edoxabanu 60 mg 0,87 (99 % CI: 0,71; 1,07; p = 0,08 pre superioritu).

V analýzách podskupín, u účastníkov v skupine liečenej 60 mg, u ktorých bola dávka v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 znížená na 30 mg (pre telesnú hmotnosť ≤ 60 kg, stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek alebo súbežné užívanie inhibítorov P-gp), bol výskyt príhod: 2,29 % za rok pre primárny ukazovateľ, v porovnaní s výskytom príhod 2,66 % za rok pre zodpovedajúcich účastníkov v skupine liečenej warfarínom [HR (95 % CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Výsledky účinnosti u preddefinovaných hlavných podskupín (so znížením dávky podľa potreby), vrátane veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, stavu renálnych funkcií, predchádzajúcej cievnej mozgovej príhody alebo TIA, diabetu a inhibítorov P-gp boli všeobecne v súlade s primárnymi výsledkami účinnosti pre celkovú populáciu v klinickom skúšaní.

HR (edoxaban 60 mg verzus warfarín) pre primárny ukazovateľ v strediskách s nižším priemerným časom INR v liečebnom rozmedzí (INR TTR) warfarínu bol 0,73-0,80 pre 3 najnižšie kvartily (INR TTR ≤ 57,7 % až ≤ 73,9 %). V strediskách s najlepšou kontrolou liečby warfarínom to bolo 1,07 (4. kvartil s > 73,9 % hodnotami INR v terapeutickom rozmedzí).

Medzi účinkami edoxabanu versus warfarínu na hlavný výstup štúdie (cievna mozgová príhoda/SEE) a na renálnu funkciu (p-hodnota 0,0042, mITT, celkové obdobie štúdie) bola štatisticky významná interakcia.

Tabuľka 5 ukazuje ischemické cievne mozgové príhody/SEE podľa kategórie CrCl u pacientov s NVAF v ENGAGE AF-TIMI 48. Pri zvyšujúcom sa CrCl sa výskyt príhod znižuje v oboch liečebných skupinách.

Tabuľka 5: Počet ischemických cievnych mozgových príhod/SEE podľa kategórie CrCl v ENGAGE AF-TIMI 48, mITT analyzovaný súbor celkového obdobia štúdie

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

Skratky: CrCl = klírens kreatinínu, N = počet účastníkov v mITT populácii celkového obdobia štúdie, mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat, n = počet pacientov v podskupine, HR = pomer rizík verus warfarín, CI = interval spoľahlivosti.

*HR nie je vypočítaný pri počte príhod < 5 v jednej liečebnej skupine.

V rámci podskupín renálnych funkcií boli výsledky sekundárnych ukazovateľov účinnosti v súlade s tými pre primárny ukazovateľ.

Testy superiority boli vykonané počas celkového obdobia *intention-to-treat* (ITT) štúdie.

Cievna mozgová príhoda a SEE sa objavili u menšieho počtu účastníkov v skupine liečenej edoxabanom 60 mg ako v skupine liečenej warfarínom (1,57 % a 1,80 % za rok, v uvedenom poradí), s HR 0,87 (99 % CI: 0,71; 1,07; p = 0,0807 pre superioritu).

Vopred stanovené kombinované ukazovatele pre porovnanie skupiny liečenej edoxabanom 60 mg a warfarínom boli HR (99 % CI) pre cievnu mozgovú príhodu, SEE a CV mortalitu 0,87 (0,76; 0,99), pre MACE 0,89 (0,78; 1,00) a cievnu mozgovú príhodu, SEE a úmrtnosť z akýchkoľvek príčin 0,90 (0,80, 1,01).

Výsledky pre úmrtnosť z akýchkoľvek príčin (posudzované úmrtia) v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 boli 769 (3,99 % ročne) u účastníkov užívajúcich edoxaban 60 mg (znižená dávka 30 mg) v porovnaní s 836 (4,35 % ročne) pre warfarín, [HR (95 % CI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Úmrtnosť z akýchkoľvek príčin (posudzované úmrtia) u renálnych podskupín (edoxaban versus warfarín): CrCl 30 až ≤ 50 ml/min [HR (95 % CI): 0,81 (0,68; 0,97)], CrCl > 50 až < 80 ml/min [HR (95 % CI): 0,87 (0,75; 1,02)], CrCl ≥ 80 ml/min [HR (95 % CI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Edoxaban 60 mg (znižená dávka 30 mg) viedol k zníženej miere kardiovaskulárnej mortality v porovnaní s warfarínom [HR (95 % CI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Posudzované údaje účinnosti pre kardiovaskulárnu mortalitu u renálnych podskupín (edoxaban versus warfarín): CrCl 30 až \leq 50 ml/min [HR (95 % CI): 0,80 (0,65; 0,99)], CrCl > 50 až < 80 ml/min [HR (95 % CI): 0,75 (0,62; 0,90)], CrCl \geq 80 ml/min [HR (95 % CI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Primárnym ukazovateľom bezpečnosti bolo závažné krvácanie.

Čo sa týka závažného krvácania, došlo k výraznému zníženiu rizika v skupine liečenej edoxabanom 60 mg, v porovnaní so skupinou liečenou warfarínom (2,75 % a 3,43 % ročne, v uvedenom poradí) [HR (95 % CI): 0,80 (0,71; 0,91); $p = 0,0009$], ICH (0,39 % a 0,85 % ročne, v uvedenom poradí) [HR (95 % CI): 0,47 (0,34; 0,63); $p < 0,0001$] a aj čo sa týka iných typov krvácania (tabuľka 6).

Zníženie fatálneho krvácania bolo tiež signifikantné v skupine liečenej edoxabanom 60 mg v porovnaní so skupinou liečenou warfarínom (0,21 % a 0,38 %) [HR (95 % CI): 0,55 (0,36; 0,84); $p = 0,0059$ pre superioritu], primárne kvôli zníženiu fatálneho ICH krvácania [HR (95 % CI): 0,58 (0,35; 0,95); $p = 0,0312$].

Tabuľka 6: Udalosti krvácania v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 – bezpečnostná analýza počas obdobia liečby

	Edoxaban 60 mg (znižovaná dávka 30 mg) (N = 7 012)	Warfarín (N = 7 012)
Závažné krvácanie		
n	418	524
Výskyt príhod (%/rok) ^a	2,75	3,43
HR (95 % CI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-hodnota	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Výskyt príhod (%/rok) ^a	0,39	0,85
HR (95 % CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Fatálne krvácanie		
n	32	59
Výskyt príhod (%/rok) ^a	0,21	0,38
HR (95 % CI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM krvácanie		
n	1 214	1 396
Výskyt príhod (%/rok) ^a	8,67	10,15
HR (95 % CI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Akékoľvek potvrdené krvácanie^c		
n	1 865	2 114
Výskyt príhod (%/rok) ^a	14,15	16,40
HR (95 % CI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Skratky: ICH = intrakraniálne krvácanie, HR = pomer rizík verus warfarín, CI = interval spoľahlivosti, CRNM = klinicky významné nezávažné (*clinically relevant non-major*), n = počet účastníkov s udalosťami, N = počet účastníkov v populácii na bezpečnostnú analýzu.

^a Výskyt príhod (%/rok) je prepočítaný ako počet príhod/expozícia osoborokov.

^b ICH zahŕňa primárnu hemoragickú cievnu mozgovú príhodu, subarachnoidálne krvácanie, epi-/subdurálne krvácanie a ischemickú cievnu mozgovú príhodu s významnou konverziou na hemorágiu. Všetky ICH hlásené prostredníctvom elektronických formulárov hlásenia udalosti (*electronic case report form, eCRF*) hodnotenia cerebróvaskulárneho a neintrakraniálneho krvácania potvrdené hodnotiteľom, sú zahrnuté v počte ICH.

^c 'Akékoľvek potvrdené krvácanie' vrátane tých, ktoré boli hodnotiteľom definované ako klinicky zjavné.

Poznámka: Jedinec môže byť zahrnutý do viacerých subkategórií ak on/ona mal/mala udalosť pre tieto kategórie. Prvá príhoda z každej kategórie je zahrnutá v analýze.

Tabuľky 7, 8 a 9 ukazujú závažné, fatálne a intrakraniálne krvácania, v uvedenom poradí, podľa kategórie CrCl u pacientov s NVAF v ENGAGE AF-TIMI 48. Pri zvyšujúcom sa CrCl sa výskyt príhod znižuje v oboch liečebných skupinách.

Tabuľka 7: Počet príhod závažného krvácania podľa kategórie CrCl v ENGAGE AF-TIMI 48, bezpečnostná analýza počas obdobia liečby^a

CrCl podskupina (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7 012)			Warfarín (N = 7 012)			HR (95 % CI)
	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 až ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 až ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 až ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 až ≤ 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)

Tabuľka 8: Počet príhod fatálneho krvácania podľa kategórie CrCl v ENGAGE AF-TIMI 48, bezpečnostná analýza počas obdobia liečby^a

CrCl podskupina (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7 012)			Warfarín (N = 7 012)			HR (95 % CI)
	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1 302	9	0,36	1 305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 až ≤ 70	2 093	8	0,18	2 106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 až ≤ 90	1 661	10	0,26	1 703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 až ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 až ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabuľka 9: Počet príhod intrakraniálneho krvácania podľa kategórie CrCl v ENGAGE AF-TIMI 48, bezpečnostná analýza počas obdobia liečby^a

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

Skratky: N = počet účastníkov v mITT populácii celkového obdobia štúdie, mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat, n = počet pacientov v podskupine, HR = pomer rizík verzus warfarín; CI = interval spoľahlivosti.

*HR nie je vypočítaný pri počte príhod < 5 v jednej liečebnej skupine.

^a Obdobie liečby: Čas od prvej dávky študovaného lieku do poslednej dávky plus 3 dni.

V analýze podskupín, u účastníkov v skupine liečenej 60 mg, u ktorých bola dávka v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 znížená na 30 mg pre telesnú hmotnosť ≤ 60 kg, stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek alebo súbežné užívanie inhibítorov P-gp, 104 (3,05 % ročne) účastníkov so zníženou dávkou edoxabanu 30 mg a 166 (4,85 % ročne) účastníkov so zníženou dávkou warfarínu malo závažné udalosti krvácania [HR (95 % CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

V štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 došlo k výraznému zlepšeniu čistého klinického výsledku (prvá cievna mozgová príhoda, SEE, významné krvácanie alebo úmrtnosť z akýchkoľvek príčin; mITT populácia, celkové obdobie štúdie) v prospech edoxabanu, HR (95 % CI): 0,89 (0,83; 0,96), $p = 0,0024$, pri porovnávaní skupiny liečenej edoxabanom 60 mg a warfarínom.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentných DVT a PE (VTE)

Klinický program edoxabanu pre VTE bol navrhnutý na preukázanie účinnosti a bezpečnosti edoxabanu pri liečbe DVT a PE a pri prevencii rekurentných DVT a PE.

V pivotnej štúdiu Hokusai-VTE bolo 8 292 účastníkov randomizovaných na počiatočnú liečbu heparínom (enoxaparin alebo nefrakciovaný heparín) nasledovanú liečbou edoxabanom 60 mg jedenkrát denne alebo komparátorom. V porovnávacom ramene dostávali účastníci začiatočnú liečbu heparínom súbežne s warfarínom, titrovanú na cieľovú hodnotu INR 2,0 až 3,0, nasledovanú liečbou samotným warfarínom. Trvanie liečby bolo od 3 mesiacov do 12 mesiacov, stanovené skúšajúcim na základe klinických znakov pacienta.

Väčšina pacientov liečených edoxabanom bola europoidnej rasy (69,6 %) a mongoloidnej rasy (21,0 %), 3,8 % bolo negroidnej rasy, a 5,3 % bolo kategorizované ako iná rasa.

Trvanie liečby bolo aspoň 3 mesiace pre 3 718 (91,6 %) účastníkov liečených edoxabanom versus 3 727 (91,4 %) účastníkov liečených warfarínom, aspoň 6 mesiacov pre 3 495 (86,1 %) účastníkov liečených edoxabanom versus 3 491 (85,6 %) účastníkov liečených warfarínom a 12 mesiacov pre 1 643 (40,5 %) účastníkov liečených edoxabanom versus 1 659 (40,4 %) účastníkov liečených warfarínom.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola rekurencia symptomatického VTE, definovaná ako kombinácia rekurentnej symptomatickej DVT, nefatálnej symptomatickej PE a fatálnej PE u účastníkov počas 12-mesačného obdobia štúdie. Sekundárne výsledky účinnosti zahŕňali kombináciu klinického výsledku rekurentného VTE a úmrtnosti z akýchkoľvek príčin.

Edoxaban 30 mg jedenkrát denne bol používaný u účastníkov s jedným alebo viacerými nasledujúcimi klinickými faktormi: stredne ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 30 – 50 ml/min); telesná hmotnosť ≤ 60 kg; súbežné použitie určitých inhibítorov P-gp.

V štúdiu Hokusai-VTE (tabuľka 10) bola preukázaná non-inferiorita edoxabanu oproti warfarínu pre primárny ukazovateľ účinnosti, rekurentný VTE, ku ktorému došlo u 130 z 4 118 účastníkov (3,2 %) v skupine edoxabanu oproti 146 z 4 122 účastníkov (3,5 %) v skupine s warfarínom, [HR (95 % CI): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ pre non-inferioritu]. V skupine liečenej warfarínom, medián TTR(INR 2,0-3,0) bol 65,6 %. U pacientov s PE (s alebo bez DVT) 47 (2,8 %) účastníkov s edoxabanom a 65 účastníkov (3,9 %) s warfarínom malo rekurentný VTE [HR (95 % CI): 0,73 (0,5; 1,06)].

Tabuľka 10: Výsledky účinnosti štúdie Hokusai VTE - mITT populácie, celková doba štúdie

Primárny ukazovateľ ^a	Edoxaban 60 mg (znižená dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarín (N = 4 122)	Edoxaban vs Warfarín HR (95 % CI) ^b p-hodnota ^c
Všetci účastníci so symptomatickým rekurentným VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-hodnota < 0,0001 (non-inferiorita)
PE s alebo bez DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fatálna PE alebo smrť, kde PE nemožno vylúčiť	24 (0,6)	24 (0,6)	
Nefatálna PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Iba DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; DVT = hlboká venózna trombóza ; mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat; HR = pomer rizík veršus warfarín; n = počet účastníkov s príhodami; N = počet účastníkov v mITT populácii; PE = pľúcna embólia; VTE = venózne tromboembolické príhody.

- ^a Primárnym ukazovateľom účinnosti je posudzovaný symptomatický rekurentný VTE (t.j. kompozitný ukazovateľ DVT, nefatálna PE a fatálna PE).
- ^b HR, obojstranné CI sú založené na Cox regresnom modeli proporcionálnych rizík, vrátane liečenia a na nasledujúcich randomizovaných stratifikačných faktoroch ako premenných: prítomná diagnóza (PE s alebo bez DVT, iba DVT), rizikové faktory na počiatku (dočasné faktory, všetky ostatné) a potreba edoxabanu 30 mg/edoxabanovej placebovej dávky pri randomizácii (áno/nie).
- ^c P-hodnota je pre vopred definované rozpätie non-inferiority 1,5.

U účastníkov s dávkou zníženou na 30 mg (predovšetkým kvôli nízkej telesnej hmotnosti alebo renálnej funkcii) malo 15 (2,1 %) účastníkov liečených edoxabanom a 22 (3,1 %) účastníkov liečených warfarínom rekurentný VTE [HR (95 % CI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Sekundárny kombinovaný ukazovateľ rekurentného VTE a úmrtnosti z akýchkoľvek príčin sa objavil u 138 účastníkov (3,4 %) v skupine s edoxabanom a 158 účastníkov (3,9 %) v skupine s warfarínom [HR (95 % CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Výsledky úmrtnosti z akýchkoľvek príčin (posudzované úmrtia) v Hokusai-VTE boli 136 (3,3 %) pre účastníkov užívajúcich edoxaban 60 mg (znižená dávka 30 mg) na rozdiel od 130 (3,2 %) pre účastníkov užívajúcich warfarín.

Vo vopred stanovenej analýze podskupiny účastníkov s PE bolo 447 (30,6 %) účastníkov liečených edoxabanom a 483 (32,2 %) účastníkov liečených warfarínom identifikovaných s diagnózou PE a s hodnotou N-terminálneho pro-B-typu nátriuretického peptidu (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) \geq 500 pg/ml. Primárny výsledok účinnosti sa objavil u 14 (3,1 %) účastníkov s edoxabanom a 30 (6,2 %) účastníkov s warfarínom [HR (95 % CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Výsledky účinnosti u preddefinovaných hlavných podskupín (so znížením dávky podľa potreby), vrátane veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, stavu renálnej funkcie boli v súlade s primárnymi výsledkami účinnosti pre celkovú populáciu v klinickom skúšaní.

Primárnym ukazovateľom bezpečnosti bolo klinicky významné krvácanie (závažné alebo klinicky významné nezávažné).

Tabuľka 11 sumarizuje posudzované príhody krvácania pre bezpečnostnú analýzu nastavenú na obdobie liečby.

Došlo k výraznému zníženiu rizika v skupine liečenej edoxabanom, v porovnaní so skupinou liečenou warfarínom, pre primárny ukazovateľ bezpečnosti klinicky významného krvácania, kombináciu závažného krvácania alebo klinicky významného nezávažného (*clinically relevant non-major*, CRNM) krvácania, čo sa objavilo u 349 zo 4 118 účastníkov (8,5 %) v skupine s edoxabanom a u 423 zo 4 122 účastníkov (10,3 %) v skupine s warfarínom [HR (95 % CI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 pre superioritu].

Tabuľka 11: Príhody krvácania v štúdií Hokusai-VTE – bezpečnostná analýza obdobia liečby^a

	Edoxaban 60 mg (znižovaná dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarín (N = 4 122)
Klinicky významné krvácanie (Závažné a CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-hodnota	0,004 (pre superioritu)	
Závažné krvácanie n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95 % CI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH fatálne	0	6 (0,1)
ICH nefatálne	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM krvácanie		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Všetky krvácania		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
HR (95 % CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Skratky: ICH = intrakraniálne krvácanie, HR = pomer rizík verus warfarín; CI = interval spoľahlivosti; N = počet účastníkov v bezpečnostnej populácii; n = počet príhod; CRNM = klinicky významné nezávažné

- ^a Obdobie počas liečby: Čas od prvej dávky študovaného lieku do poslednej dávky plus 3 dni.
^b Primárny ukazovateľ bezpečnosti: Klinicky významné krvácanie (kombinácia závažného a klinicky významného nezávažného krvácania).

V analýze podskupín, u účastníkov so zníženou dávkou 30 mg v štúdií Hokusai-VTE pre telesnú hmotnosť ≤ 60 kg, stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek alebo súbežné užívanie inhibítorov P-gp, 58 (7,9 %) účastníkov so zníženou dávkou edoxabanu 30 mg a 92 (12,8 %) účastníkov užívajúcich warfarín malo závažné krvácanie alebo udalosti CRNM krvácania [HR (95 %): 0,62 (0,44; 0,86)].

V štúdií Hokusai-VTE bol čistý klinický výsledok (rekurentný VTE, závažné krvácanie, úmrtnosť z akýchkoľvek príčin; mITT populácia, celkové obdobie štúdie) HR (95 % CI) 1,00 (0,85; 1,18), pri porovnávaní edoxabanu s warfarínom.

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a vysokým CrCl (CrCl > 100 ml/min)

Špecializované, randomizované, dvojito zaslepené skúšanie (E314) sa uskutočnilo u 607 pacientov s NVAF a vysokým CrCl (CrCl > 100 ml/min merané pomocou Cockcroftovej-Gaultovej metódy), malo primárny cieľ zhodnotiť farmakokinetiku/farmakodynamiku (PK/PD) edoxabanu v dávke 60 mg jedenkrát denne v porovnaní s dávkou 75 mg jedenkrát denne. Spolu s primárnym cieľom zhodnotiť

PK/PD štúdia zahŕňala zhodnotenie cieľových ukazovateľov cievna mozgová príhoda a krvácanie v priebehu 12-mesačného obdobia liečby.

Podľa predpokladu došlo pri dávke 75 mg jedenkrát denne v podskupine s vysokým CrCl (> 100 ml/min) k približne 25 % zvýšeniu expozície v porovnaní s dávkou 60 mg edoxabanu jedenkrát denne.

Počet účastníkov, u ktorých došlo k výskytu posudzovaného kombinovaného ukazovateľa cievna mozgová príhoda/tranzitórna ischemická príhoda (TIA)/systémová embolická príhoda (SEE), udalosti spojených s účinnosťou, bol obmedzený a zahŕňal 2 prípady cievnej mozgovej príhody v skupine s edoxabanom 60 mg (0,7 %; 95 % CI: 0,1 % až 2,4 %) a 3 prípady cievnej mozgovej príhody v skupine s edoxabanom 75 mg (1 %; 95 % CI: 0,2 % až 2,9 %).

Posudzované prípady závažného krvácania sa vyskytli u 2 účastníkov (0,7 %; 95 % CI: 0,1 % až 2,4 %) v skupine s edoxabanom 60 mg v porovnaní s 3 účastníkmi (1 %; 95 % CI: 0,2 % až 2,9 %) v skupine s edoxabanom 75 mg. Jeden z 2 prípadov závažného krvácania v skupine s edoxabanom 60 mg bol v kritickej oblasti/kritickom orgáne (intraokulárne) a druhé závažné krvácanie bolo intramuskulárne. Dva z 3 prípadov závažného krvácania v skupine s edoxabanom 75 mg boli v kritickej oblasti/kritickom orgáne (intracerebrálne/1 úmrtie) a 1 krvácanie bolo v hornom gastrointestinálnom trakte (život ohrozujúce). Taktiež sa vyskytlo 9 (3 %) klinicky významných nezávažných krvácaní (CRNM) v skupine s edoxabanom 60 mg a 7 (2,3 %) CRNM krvácaní v skupine s edoxabanom 75 mg.

Ako doplnenie ku klinickému skúšaniu E314 sa uskutočnila prospektívna, mnohonárodná, postregistračná, observačná štúdia (ETNA-AF) vo viacerých centrách v 10 európskych krajinách so 13 980 zaradenými účastníkmi. V tejto populácii malo 1 826 osôb CrCl > 100 ml/min a bol im podávaný edoxaban 60 mg podľa kritérií dávkovania určených v súhrne charakteristických vlastností lieku. Miery ročných výskytov kombinácie mozgová porážka alebo systémová embólia boli 0,39%/rok a udalosti závažného krvácania 0,73%/rok.

Vzhľadom na súhrn údajov z ENGAGE AF, E314 a ETNA-AF sa očakáva, že pacienti s NVAF a vysokým CrCl budú mať pri liečbe edoxabanom 60 mg ročnú mieru ischemickej mozgovej príhody/systémovej embólie ≤ 1 %. Zvýšením dávky nad 60 mg u pacientov s NVAF a vysokým CrCl (> 100 ml/min) sa neočakáva vyššia ochrana pred cievnu mozgovou príhodou a toto zvýšenie sa môže spájať s nárastom nežiaducich účinkov. Preto sa u týchto pacientov po dôkladnom individuálnom zhodnotení tromboembolickeho rizika a rizika krvácania odporúča režim 60 mg edoxabanu jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Pacienti, ktorí podstupujú kardioverziu

Multicentrická, prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia so zaslepeným hodnotením ukazovateľa (ENSURE-AF) uskutočnená u 2199 randomizovaných účastníkov (bez predchádzajúcej antikoagulačnej liečby a predliečeni), u ktorých bola prítomná NVAF plánovaná na kardioverziu, porovnávala edoxaban 60 mg jedenkrát denne s enoxaparínom/warfarínom, aby sa udržal INR v terapeutickom rozmedzí 2,0 – 3,0 (randomizácia 1:1), priemerné TTR pri warfaríne bolo 70,8 %. Celkovo 2 149 účastníkov bolo liečených buď edoxabanom (n = 1 067) alebo enoxaparínom/warfarínom (n = 1 082). Účastníci v skupine s liečbou edoxabanom dostávali 30 mg jedenkrát denne, ak boli prítomné jeden alebo viac z nasledujúcich klinických faktorov: stredne ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 30 – 50 ml/min), nízka telesná hmotnosť (≤ 60 kg) alebo súbežné použitie špecifických inhibítorov P-gp. U väčšiny účastníkov v skupinách s edoxabanom a warfarínom sa vykonala kardioverzia (83,7 % a 78,9 %, v tomto poradí) alebo u nich došlo k spontánnej konverzii (6,6 % a 8,6 %, v tomto poradí). Bola použitá kardioverzia s využitím TEE (do 3 dní od začatia) alebo konvenčná kardioverzia (najmenej 21 dní predchádzajúcej liečby). Po kardioverzii účastníci pokračovali v liečbe 28 dní.

Primárny výsledok účinnosti pozostával z kombinácie všetkých cievnych mozgových príhod, SEE, IM a CV mortality. Celkovo sa vyskytlo 5 (0,5 %, 95 % CI 0,15 % - 1,06 %) udalostí v skupine

účastníkov s edoxabanom (n = 1 095) a 11 (1,0 %, 95 % CI 0,50 % - 1,78 %) udalostí v skupine s warfarínom (n = 1 104); miera pravdepodobnosti (*odds ratio*, OR) 0,46 (95 % CI 0,12 – 1,43); ITT analýza počas celkového obdobia štúdie s priemerným trvaním 66 dní.

Primárny výsledok bezpečnosti pozostával zo závažného krvácania a CRNM krvácania. Celkovo sa vyskytlo 16 (1,5 %, 95 % CI 0,86 % - 2,42 %) udalostí v skupine účastníkov s edoxabanom (n = 1 067) a 11 (1,0 %, 95 % CI 0,51 % - 1,81 %) udalostí v skupine s warfarínom (n = 1 082); miera pravdepodobnosti 1,48 (95 % CI 0,64 - 3,55); analýza bezpečnosti počas obdobia liečby.

Táto prieskumná štúdia preukázala nízke miery závažného a CRNM krvácania a tromboembólie v dvoch liečebných skupinách pri vykonaní kardioverzie.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre edoxaban v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na prevenciu arteriálnej trombózy, liečbu tromboembolizmu a prevenciu tromboembolizmu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Edoxaban je absorbovaný s maximom plazmatickej koncentrácie v priebehu 1-2 hodín. Absolútna biologická dostupnosť je približne 62 %. Jedlo zvyšuje maximum expozície v rôznej miere, ale má minimálny vplyv na celkovú expozíciu. Edoxaban bol podávaný s jedlom alebo bez jedla v štúdiách ENGAGE AF-TIMI 48 a Hokusai-VTE. Edoxaban je slabo rozpustný pri pH 6,0 alebo vyššom. Súbežné podávanie inhibítorov protónovej pumpy nemalo žiadny vplyv na expozíciu edoxabanu.

Distribúcia

Dispozícia je bifázická. Priemerný distribučný objem je 107 l so štandardnou odchýlkou (SD) 19,9 l. *In vitro* je väzba na plazmatické proteíny približne 55 %. Pri dávkovaní jedenkrát denne neexistuje klinicky relevantná kumulácia edoxabanu (pomer kumulácie 1,14). Koncentrácie rovnovážneho stavu sa dosiahnu počas 3 dní.

Biotransformácia

Nezmenený edoxaban je prevládajúcou formou v plazme. Edoxaban je metabolizovaný hydrolýzou (prostredníctvom karboxylesterázy 1), konjugáciou alebo oxidáciou prostredníctvom CYP3A4/5 (< 10 %). Edoxaban má tri aktívne metabolity, prevládajúci metabolit (M-4), vytvorený hydrolýzou je aktívny a dosahuje menej ako 10 % expozície materskej zlúčeniny u zdravých účastníkov. Expozícia ďalších metabolitov je menej ako 5 %. Edoxaban je substrátom efluxného transportéra P-gp, ale nie je substrátom pre vychytávacie transportéry ako sú polypeptid transportujúci organický anión OATP1B1, transportéry organického aniónu OAT1 alebo OAT3, alebo transportér organického kationu OCT2. Jeho aktívny metabolit je substrátom pre OATP1B1.

Eliminácia

U zdravých účastníkov je celkový klírens odhadovaný na 22 (± 3) l/hodinu; 50 % sa vylučuje obličkami (11 l/hodinu). Renálny klírens predstavuje približne 35 % podanej dávky. Metabolizmus a biliárne/črevné vylučovanie predstavujú zvyšný klírens. Počas rozpadu pri perorálnom podaní je 10-14 hodín.

Linearita/nelinearita

U zdravých účastníkov vykazuje edoxaban približne dávke proporcionálnu farmakokinetiku pre dávky 15 mg až 60 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Po zvážení funkcie obličiek a telesnej hmotnosti, nemal vek žiadny ďalší klinicky významný vplyv na farmakokinetiku edoxabanu v populačnej farmakokinetickej analýze pivotnej štúdie fázy 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Porucha funkcie obličiek

Plazmatická AUC u účastníkov s miernou ($\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/min}$), stredne ťažkou ($\text{CrCl} 30 - 50 \text{ ml/min}$) a ťažkou ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, ale nie dialyzovaných) poruchou funkcie obličiek sa zvýšila o 32 %, 74 % a 72 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa mení profil metabolitov a tvorí sa väčšie množstvo aktívnych metabolitov.

Medzi plazmatickou koncentráciou edoxabanu a anti-FXa aktivitou existuje lineárna korelácia bez ohľadu na renálnu funkciu.

Pacienti s ESRD (terminálnym štádiom ochorenia obličiek) podstupujúci peritoneálnu dialýzu mali o 93 % vyššiu celkovú expozíciu v porovnaní so zdravými účastníkmi.

Populačné farmakokinetické (PK) modelovanie naznačuje, že expozícia sa približne zdvojnásobí u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} 15 - 29 \text{ ml/min}$) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Tabuľka 12 nižšie ukazuje anti-FXa aktivitu edoxabanu podľa kategórie CrCl pre každú indikáciu.

Tabuľka 12: Anti-FXa aktivita edoxabanu podľa CrCl

Dávka edoxabanu	CrCl (ml/min)	Anti-FXa aktivita edoxabanu po dávke (IU/ml) ¹	Anti-FXa aktivita edoxabanu pred dávkou (IU/ml) ²
Medián [rozmedzie 2,5 – 97,5 %]			
Prevenencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie: NVAF			
30 mg jedenkrát denne	≥ 30 až ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg jedenkrát denne*	> 50 až ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	> 70 až ≤ 90	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	> 90 až ≤ 110	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	> 110 až ≤ 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]
Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentných DVT a PE (VTE)			
30 mg jedenkrát denne	≥ 30 až ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg jedenkrát denne*	> 50 až ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	> 70 až ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	> 90 až ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	> 110 až ≤ 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]

* Zníženie dávky na 30 mg pre nízku telesnú hmotnosť ≤ 60 kg alebo určité súbežné inhibítory P-gp

¹ Hodnota po dávke je ekvivalentná C_{max} (vzorky po dávke boli odobrané 1-3 hodiny po podaní edoxabanu)

² Hodnota pred dávkou je ekvivalentná C_{min}

Hoci sa pri liečbe edoxabanom nevyžaduje bežné monitorovanie, antikoagulačný efekt edoxabanu je možné odhadnúť pomocou kalibrovaného kvantitatívneho testu pre anti-FXa, ktorý môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kde znalosť expozície edoxabanu môže pomôcť informovať v klinických rozhodnutiach ako napr. predávkovanie a urgentná operácia (pozri tiež časť 4.4).

4-hodinová hemodialýza redukovala celkovú expozíciu edoxabanu o menej ako 9 %.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene vykazovali porovnateľnú farmakokinetiku a farmakodynamiku voči ich príslušnej zdravej kontrolnej skupine. Edoxaban sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Po zvážení telesnej hmotnosti, nemalo pohlavie žiadny ďalší klinicky významný vplyv na farmakokinetiku edoxabanu v populačnej farmakokinetickej analýze štúdie fázy 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnický pôvod

V populačnej farmakokinetickej analýze štúdie ENGAGE AF-TIMI 48 boli maximum a celková expozícia u ázijských a neázijských pacientov porovnateľné.

Telesná hmotnosť

V populačnej farmakokinetickej analýze štúdie ENGAGE AF-TIMI 48 u NVAF, sa u pacientov s mediánom nízkej telesnej hmotnosti (55 kg) zvýšila C_{max} o 40 % a AUC o 13 %, v porovnaní s pacientmi s mediánom vysokej telesnej hmotnosti (84 kg). V klinických štúdiách fázy 3 (obidve indikácie NVAF a VTE) mali pacienti s telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg zníženú dávku edoxabanu na 50 % a mali podobnú účinnosť a menej krvácania v porovnaní s warfarínom.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vzťah(y)

PT, INR, aPTT a anti-FXa lineárne korelujú s koncentráciami edoxabanu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu alebo fototoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxikológia

U potkanov a králikov sa pri vyšších dávkach edoxabanu pozorovalo vaginálne krvácanie, ale edoxaban nemal žiadny vplyv na reprodukciu rodičovských potkanov.

U potkanov sa nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu samcov a samíc.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách mali králiky zvýšený výskyt variácií žľzníka pri dávke 200 mg/kg, čo je približne 65-násobok maximálnej odporúčanej dávky pre človeka (*maximum recommended human dose*, MRHD) 60 mg/kg na základe celkového povrchu tela v mg/m². Zvýšené tehotenské straty po implantácii sa objavili u potkanov pri dávke 300 mg/kg/deň (približne 49-násobok MRHD) a u králikov pri dávke 200 mg/kg/deň (približne 65-násobok MRHD).

Edoxaban sa vylučuje do materského mlieka dojčiacich potkanov.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Liečivo edoxaban tosilát je perzistentný v životnom prostredí (pokyny na likvidáciu pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

manitol (E421)
predželatinovaný škrob
krospovidón (E1202)
hydroxypropylcelulóza (E463)
stearan horečnatý (E470b)

Filmový obal:

hypromelóza (E464)
makrogol (8000)

oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
karnaubský vosk

Lixiana 15 mg filmom obalené tablety

žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Lixiana 30 mg filmom obalené tablety

červený oxid železitý (E172)

Lixiana 60 mg filmom obalené tablety

žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Lixiana 15 mg filmom obalené tablety

PVC/Hliníkové blistre v škatuliach obsahujúcich 10 filmom obalených tabliet.
PVC/Hliníkové blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivéj dávky v škatuliach obsahujúcich 10 x 1 filmom obalenú tabletu.

Lixiana 30 mg filmom obalené tablety

PVC/hliníkové blistre v škatuliach obsahujúcich 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmom obalených tabliet.
PVC/hliníkové blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivéj dávky v škatuliach obsahujúcich 10 x 1, 50 x 1 a 100 x 1 filmom obalenú tabletu.

Lixiana 60 mg filmom obalené tablety

PVC/hliníkové blistre v škatuliach obsahujúcich 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmom obalených tabliet.
PVC/hliníkové blistre s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivéj dávky v škatuliach obsahujúcich 10 x 1, 50 x 1 a 100 x 1 filmom obalenú tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Lixiana 15 mg filmom obalené tablety:
EU/1/15/993/001, EU/1/15/993/016

Lixiana 30 mg filmom obalené tablety:
EU/1/15/993/002, EU/1/15/993/004-015

Lixiana 60 mg filmom obalené tablety:
EU/1/15/993/003, EU/1/15/993/017-028

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. jún 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. február 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Lixiany na trh v každom členskom štáte musí MAH s národným kompetentným orgánom (*national competent authority*, NCA) odsúhlasiť obsah a formát edukačného programu, vrátane komunikačných médií, distribučných spôsobov a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Edukačný program je zameraný na zmiernenie rizika závažného krvácania u pacientov liečených Lixianou zaistením povedomia predpisujúceho lekára a poskytnutím poučenia týkajúceho sa vhodného výberu pacientov, správneho dávkovania a riadenia rizika.

Program je tiež zameraný na zaistenie, aby bol zdravotnícky pracovník, ktorý bude predpisovať Lixianu, zoznámený s problematikou karty pre pacienta a s informáciou, že táto karta musí byť vydaná každému pacientovi liečenému Lixianou a musí byť riadne revidovaná.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zaistí, aby v každom členskom štáte, kde je Lixiana na trhu, boli všetkým zdravotníckym pracovníkom, o ktorých sa prepokláda, že budú Lixianu používať, vydané nasledujúce edukačné materiály:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC)
- Príručka pre predpisujúcich zdravotníckych pracovníkov
- Karta pre pacienta

Príručka pre predpisujúcich zdravotníckych pracovníkov musí obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Relevantné informácie o riziku krvácania
- Detaily o populácii, u ktorej je možné vyššie riziko krvácania
- Kontraindikácie
- Odporúčania pre úpravu dávky u rizikovej populácie, vrátane pacientov s renálnym alebo hepatálnym poškodením, pacientov s nízkou hmotnosťou a súbežným užívaním inhibítorov P-gp
- Poučenie o prechode z liečby Lixianou alebo na liečbu Lixianou
- Poučenie týkajúce sa chirurgického zákroku alebo invazívnej procedúry a dočasného prerušenia liečby Lixianou
- Zvládnutie situácií predávkovania a krvácania
- Použitie koagulačných testov a ich interpretácia
- Informácie o tom, že všetci pacienti majú obdržať kartu pre pacienta a majú byť poučení o:
 - Prejavoch a príznakoch krvácania a kedy vyhľadať pomoc zdravotníckeho pracovníka
 - Dôležitosť dodržiavania liečebného režimu
 - Nutnosti mať kartu pre pacienta stále pri sebe
 - Nutnosti informovať zdravotníckych pracovníkov, že užívajú Lixianu, pokiaľ majú podstúpiť akýkoľvek chirurgický zákrok alebo invazívnu procedúru

Karta pre pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové bezpečnostné opatrenia:

- Prejavy alebo príznaky krvácania a kedy vyhľadať pomoc
- Dôležitosť dodržiavania liečebného režimu
- Nutnosť mať kartu pre pacienta stále pri sebe
- Nutnosť informovať zdravotníckych pracovníkov, že užívajú Lixianu, pokiaľ majú podstúpiť akýkoľvek chirurgický zákrok alebo invazívnu procedúru

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE 15 MG

1. NÁZOV LIEKU

Lixiana 15 mg filmom obalené tablety
edoxaban

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg edoxabanu (ako tosilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
10 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/993/001 10 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/016 10 x 1 filmom obalená tableta

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Lixiana 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

QR kód a nasledujúci text môžu byť vytlačené na vnútornej strane viečka škatule:

Lixiana sa má užívať raz denne a ideálne každý deň v rovnakom čase

Užívajte podľa odporúčania vášho lekára:

Buď ráno Alebo na poludnie Alebo večer

Pre viac informácií navštívte:

www.dspatient.eu

Alebo skenujte QR kód vaším smartfónom:

Vložit QR kód

Toto sú vaše posledné zostávajúce tablety.

Kontaktujte svojho lekára ohľadom nového predpisu Lixiany.

Neprestaňte užívať Lixianu, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ BALENIE 10 FILMOM OBALENÝCH TABLIET PO 15 MG

1. NÁZOV LIEKU

Lixiana 15 mg filmom obalené tablety
edoxaban

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI OBSAHUJÚCI 10 x 1 FILMOM OBALENÚ TABLETU PO 15 MG

1. NÁZOV LIEKU

Lixiana 15 mg filmom obalené tablety
edoxaban

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE 30 MG

1. NÁZOV LIEKU

Lixiana 30 mg filmom obalené tablety
edoxaban

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg edoxabanu (ako tosilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet
10 x 1 filmom obalená tableta
50 x 1 filmom obalená tableta
100 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/993/002 10 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/004 14 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/005 28 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/006 30 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/007 56 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/008 60 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/009 84 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/010 90 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/011 98 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/012 100 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/013 10 x 1 filmom obalená tableta
EU/1/15/993/014 50 x 1 filmom obalená tableta
EU/1/15/993/015 100 x 1 filmom obalená tableta

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Lixiana 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

QR kód a nasledujúci text môžu byť vytlačené na vnútornej strane viečka škatule:

Lixiana sa má užívať raz denne a ideálne každý deň v rovnakom čase

Užívajte podľa odporúčania vášho lekára:

Bud' ráno Alebo na poludnie Alebo večer

Pre viac informácií navštívte:

www.dspatient.eu

Alebo skenujte QR kód vašim smartfónom:

Vložiť QR kód

Toto sú vaše posledné zostávajúce tablety.

Kontaktujte svojho lekára ohľadom nového predpisu Lixiany.

Neprestaňte užívať Lixianu, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ BALENIE 10 FILMOM OBALENÝCH TABLIET PO 30 MG

1. NÁZOV LIEKU

Lixiana 30 mg filmom obalené tablety
edoxaban

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ BALENIE 14 FILMOM OBALENÝCH TABLIET PO 30 MG

1. NÁZOV LIEKU

Lixiana 30 mg filmom obalené tablety
edoxaban

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po, Ut, St, Št, Pi, So, Ne

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI OBSAHUJÚCI 10 x 1 FILMOM OBALENÚ TABLETU PO 30 MG

1. NÁZOV LIEKU

Lixiana 30 mg filmom obalené tablety
edoxaban

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE 60 MG

1. NÁZOV LIEKU

Lixiana 60 mg filmom obalené tablety
edoxaban

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg edoxabanu (ako tosilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet
10 x 1 filmom obalená tableta
50 x 1 filmom obalená tableta
100 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/993/003 10 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/017 14 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/018 28 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/019 30 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/020 56 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/021 60 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/022 84 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/023 90 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/024 98 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/025 100 filmom obalených tabliet
EU/1/15/993/026 10 x 1 filmom obalená tableta
EU/1/15/993/027 50 x 1 filmom obalená tableta
EU/1/15/993/028 100 x 1 filmom obalená tableta

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lixiana 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

QR kód a nasledujúci text môžu byť vytlačené na vnútornej strane viečka škatule:

Lixiana sa má užívať raz denne a ideálne každý deň v rovnakom čase

Užívajte podľa odporúčania vášho lekára:

Buď ráno Alebo na poludnie Alebo večer

Pre viac informácií navštívte:

www.dspatient.eu

Alebo skenujte QR kód vašim smartfónom:

Vložiť QR kód

Toto sú vaše posledné zostávajúce tablety.

Kontaktujte svojho lekára ohľadom nového predpisu Lixiany.

Neprestaňte užívať Lixianu, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ BALENIE 10 FILMOM OBALENÝCH TABLIET PO 60 MG

1. NÁZOV LIEKU

Lixiana 60 mg filmom obalené tablety
edoxaban

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ BALENIE 14 FILMOM OBALENÝCH TABLIET PO 60 MG

1. NÁZOV LIEKU

Lixiana 60 mg filmom obalené tablety
edoxaban

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po, Ut, St, Št, Pi, So, Ne

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI OBSAHUJÚCI 10 x 1 FILMOM OBALENÚ TABLETU PO 60 MG

1. NÁZOV LIEKU

Lixiana 60 mg filmom obalené tablety
edoxaban

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

KARTA PRE PACIENTA

KARTA PRE PACIENTA

Lixiana

filmom obalené tablety

edoxaban

Noste túto kartu stále so sebou.

Predložte ju svojmu lekárovi, lekárnikovi, chirurgovi alebo zubárovi pred akoukoľvek liečbou alebo zákrokom.

INFORMÁCIE O PACIENTOVI

Meno pacienta:

Dátum narodenia:

V prípade núdze kontaktujte:

Meno:

Telefónne číslo:

INFORMÁCIE O LIEČBE

(Vyplní lekár)

Lixiana bola predpísaná ako jedna denná dávka: mg

Začínajúca od: / (mm/rr)

Krvná skupina:

Iné lieky/ochorenia:

INFORMÁCIE O PREDPISUJÚCOM LEKÁROVI

Pre viac informácií alebo v prípade núdze kontaktujte:

Meno lekára:

Telefónne číslo, pečiatka ordinácie:

Podpis lekára:

INFORMÁCIA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

- Lixiana je perorálny antikoagulačný inhibítor faktora Xa.
- Ak je potrebné zvoliť invazívny postup, Lixiana má byť vysadená minimálne 24 hodín vopred, vhodná je tiež primeraná obozretnosť.

- Lixiana môže zvýšiť riziko krvácania. V prípade klinicky významného krvácania okamžite ukončíte liečbu.
- Koagulačné testy ako medzinárodný normalizovaný pomer (*international normalised ration*, INR), protrombínový čas (PT) alebo aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), nie sú vhodným meradlom účinku Lixiany. Avšak kalibrovaný test pre anti-faktor Xa môže pomôcť informovať v klinických rozhodnutiach.

Viac informácií nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC).

Daiichi Sankyo [LOGO]

O VAŠEJ LIEČBE

Bol vám predpísaný liek Lixiana, antikoagulačný liek, ktorý „riedi“ krv a pomáha v predchádzaní vzniku krvných zrazenín. Je dôležité, aby ste užívali svoj liek presne podľa pokynov svojho lekára.

- Ak zabudnete užiť dávku, vezmite si ju ihneď a potom pokračujte nasledujúci deň ako obvykle - neberte dvojnásobok predpísanej dávky v rovnaký deň.
- Nezačínajte užívať žiadne iné lieky (vrátane tých bez predpisu) bez konzultácie s vaším lekárom.
- Neprestávajte užívať Lixianu bez konzultácie s lekárom, pretože to môže zvýšiť riziko vzniku krvnej zrazeniny.
- Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa, ktorú nájdete v každom balení Lixiany.

KEDY VYHLADAŤ LEKÁRSKU POMOC

RIZIKO KRVÁCANIA

Užívanie antikoagulačného lieku ako je Lixiana môže u vás zvýšiť riziko krvácania. Preto je dôležité, byť si vedomý možných príznakov a prejavov krvácania a poradiť sa s lekárom **okamžite**, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho:

- modriny alebo krvácanie pod kožou,
- krv v moči,
- vykašliavanie krvi,
- zvracanie krvi alebo materiálu, ktorý vyzerá ako mletá káva,
- krvácania z nosa alebo z rezných raniek, ktorým trvá dlhú dobu kým sa zastavia,
- stolica dechtovej farby,
- závraty alebo náhla bolesť hlavy,
- nevysvetliteľná únava,
- abnormálne krvácanie z pošvy, vrátane ťažšej alebo predĺženej menštruácie.

Poradte sa so svojim lekárom, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek nezvyčajné príznaky.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lixiana 15 mg filmom obalené tablety

Lixiana 30 mg filmom obalené tablety

Lixiana 60 mg filmom obalené tablety

edoxaban

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lixiana a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lixianu
3. Ako užívať Lixianu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lixianu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lixiana a na čo sa používa

Lixiana obsahuje liečivo edoxaban a patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antikoagulanciá. Tento liek pomáha zabrániť tvorbe krvných zrazenín. Funguje tak, že blokuje aktivitu faktora Xa, ktorý je dôležitou súčasťou zrážania krvi.

Lixiana sa používa u dospelých na:

- **prevenciu krvných zrazenín v mozgu** (cievna mozgová príhoda) **a v iných krvných cievach v tele**, ak máte formu nepravidelného rytmu srdca nazývanú nevalvulárna fibrilácia predsiení a aspoň jeden ďalší rizikový faktor ako zlyhávanie srdca, prekonaná cievna mozgová príhoda alebo vysoký krvný tlak;
- **liečbu krvných zrazenín v žilách nôh** (hlboká žilová trombóza) **a v krvných cievach pľúc** (pľúcna embólia) a na **prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín** v krvných cievach v nohách a/alebo pľúcach.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lixianu

Neužívajte Lixianu

- ak ste alergický na edoxaban alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak aktívne krvácate;
- ak máte ochorenie alebo stav, ktoré zvyšujú riziko závažného krvácania (napr. žalúdočný vred, poranenie alebo krvácanie do mozgu, alebo nedávna operácia mozgu alebo očí);
- ak užívate iné lieky na prevenciu zrážania krvi (napr. warfarín, dabigatran, rivaroxaban, apixaban alebo heparín), okrem prípadov, keď meníte antikoagulačnú liečbu alebo keď dostávate heparín cez žilový alebo tepnový katéter na udržanie jeho priechodnosti;
- ak máte ochorenie pečene, ktoré vedie ku zvýšenému riziku krvácania;
- ak máte nekontrolovaný vysoký krvný tlak;
- ak ste tehotná alebo dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Lixianu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika,

- ak máte zvýšené riziko krvácania, čo môže byť v prípade, ak máte ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov:
 - posledné štádium ochorenia obličiek alebo ste na dialýze;
 - závažné ochorenie pečene;
 - poruchy krvácania;
 - problém s krvnými cievami v zadnej časti oka (retinopatia);
 - nedávne krvácanie do mozgu (intrakraniálne alebo intracerebrálne krvácanie);
 - problém s krvnými cievami v mozgu alebo chrbtici;
- ak máte mechanickú srdcovú chlopňu.

Lixiana 15 mg sa má používať len pri prechode z Lixiany 30 mg na antagonistu vitamínu K (napr. warfarín) (pozri časť 3. Ako užívať Lixianu).

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Lixiany

- ak viete, že máte ochorenie nazývané antifosfolipidový syndróm (ochorenie imunitného systému, ktoré spôsobuje zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín), obráťte sa na svojho lekára, ktorý rozhodne či je potrebné zmeniť liečbu.

Ak musíte podstúpiť operáciu,

- je veľmi dôležité, aby ste Lixianu užívali pred operáciou a po operácii presne v čase, ktorý vám nariadil lekár. Ak je to možné, Lixiana má byť vysadená aspoň 24 hodín pred operáciou. Váš lekár určí, kedy znovu začať s Lixianou.
V mimoriadnych situáciách vám váš lekár pomôže určiť vhodné opatrenia ohľadne Lixiany.

Deti a dospelí

Lixiana sa neodporúča podávať deťom a dospelým do veku 18 rokov. U detí a dospelých neexistujú informácie o jej používaní.

Iné lieky a Lixiana

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate niektorý z nasledujúcich:

- niektoré lieky proti plesňovým infekciám (napr. ketokonazol)
- lieky na liečbu porúch srdcového rytmu (napr. dronedarón, chinidín, verapamil)
- iné lieky na znižovanie krvnej zrážanlivosti (napr. heparín, klopidogrel alebo antagonisty vitamínu K, ako je warfarín, acenokumarol, fenprokumón alebo dabigatran, rivaroxaban, apixaban),
- antibiotiká (napr. erytromycín),
- lieky na prevenciu odmietnutia orgánu po transplantácii (napr. cyklosporín),
- protizápalové a bolesť tlmiace lieky (napr. naproxén alebo kyselina acetylsalicylová),
- lieky na liečbu depresie nazývané selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu alebo inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu.

Ak užívate niektorý z vyššie uvedených liekov, oznámte to svojmu lekárovi predtým, než začnete užívať Lixianu, pretože tieto lieky môžu zvýšiť účinok Lixiany a možnosť nežiaduceho krvácania. Lekár rozhodne, či sa máte liečiť Lixianou a či máte byť sledovaný.

Ak užívate niektorý z nasledujúcich:

- niektoré lieky na liečbu epilepsie (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital)
- ľubovník bodkovaný, rastlinný prípravok používaný na liečbu úzkostí a miernych depresii
- rifampicín, antibiotické lieky

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi skôr ako začnete užívať Lixianu, pretože účinok Lixiany môže byť znížený. Váš lekár rozhodne, či sa máte liečiť Lixianou a či máte byť pod dohľadom.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Lixianu ak ste tehotná alebo dojčíte. Ak existuje možnosť, že by ste mohli otehotnieť, počas užívania Lixiany používajte spoľahlivú antikoncepciu. Ak otehotníte počas užívania Lixiany, ihneď to oznámte svojmu lekárovi, ten potom rozhodne o vašej liečbe.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Lixiana nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Lixianu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko tabliet užívať

Odporúčaná dávka je jedna **60 mg** tableta jedenkrát denne.

- **Ak máte poruchu funkcie obličiek**, váš lekár vám môže dávku znížiť na jednu **30 mg** tabletu jedenkrát denne.
- **Ak je vaša telesná hmotnosť 60 kg alebo nižšia**, odporúčaná dávka je jedna **30 mg** tableta jedenkrát denne.
- **Ak vám lekár predpísal lieky známe ako inhibítory P-gp:** cyklosporín, dronedarón, erytromycín alebo ketokonazol, odporúčaná dávka je jedna **30 mg** tableta jedenkrát denne.

Ako užívať tabletu

Prehltnite tabletu, ideálne s vodou.

Lixianu možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Váš lekár môže zmeniť vašu antikoagulačnú liečbu nasledovne:

Zmena z antagonistov vitamínu K (napr. warfarínu) na Lixianu

Prestaňte užívať antagonistov vitamínu K (napr. warfarín). Váš lekár vám musí urobiť vyšetrenia krvi a dá vám pokyny, kedy začať užívať Lixianu.

Zmena z perorálnych antikoagulancií iných ako antagonistov vitamínu K (vitamin K antagonist, VKA - dabigatran, rivaroxaban alebo apixaban) na Lixianu

Prestaňte užívať predchádzajúce lieky (napr. dabigatran, rivaroxaban alebo apixaban) a začnite užívať Lixianu v čase ďalšej plánovanej dávky.

Zmena z parenterálnych antikoagulancií (napr. heparínu) na Lixianu

Prestaňte užívať antikoagulanciá (napr. heparín) a začnite užívať Lixianu v čase ďalšej plánovanej antikoagulačnej dávky.

Zmena z Lixiany na antagonistov vitamínu K (napr. warfarín)

Ak momentálne užívate **60 mg Lixiany**:

Váš lekár vám povie, aby ste znížili vašu dávku Lixiany na 30 mg tabletu jedenkrát denne a užili ju spolu s antagonistom vitamínu K (napr. warfarín). Váš lekár vám musí urobiť vyšetrenia krvi a dá vám pokyny, kedy máte prestať užívať Lixianu.

Ak momentálne užívate **30 mg (znižovaná dávka) Lixiany**:

Váš lekár vám povie, aby ste znížili Lixianu na 15 mg tabletu jedenkrát denne a užili ju spolu s antagonistom vitamínu K (napr. warfarín). Váš lekár vám musí urobiť vyšetrenia krvi a dá vám pokyny, kedy máte prestať užívať Lixianu.

Zmena z Lixiany na perorálne antikoagulanciá iné ako VKA (dabigatran, rivaroxaban alebo apixaban)

Prestaňte užívať Lixianu a začnite užívať perorálne antikoagulanciá iné ako VKA (napr. dabigatran, rivaroxaban alebo apixaban) v čase ďalšej plánovanej dávky Lixiany.

Zmena z Lixiany na parenterálne antikoagulanciá (napr. heparín)

Prestaňte užívať Lixianu a začnite užívať parenterálne antikoagulanciá (napr. heparín) v čase ďalšej plánovanej dávky Lixiany.

Pacienti, ktorí podstupujú kardioverziu

Ak je potrebné, aby bol váš nezvyčajný srdcový rytmus upravený na normálny pomocou procedúry, ktorá sa nazýva kardioverzia, užívajte Lixianu v takom čase, ako vám povedal váš lekár. Je to preto, aby sa zabránilo zrážaniu krvi v mozgu a iných krvných cievach v tele.

Ak užijete viac Lixiany, ako máte

Ak ste užili priveľa tabliet Lixiany, okamžite vyhľadajte svojho lekára.

Ak užijete viac Lixiany ako sa odporúča, môže sa u vás zvýšiť riziko krvácania.

Ak zabudnete užiť Lixianu

Tabletu užite okamžite a potom pokračujte nasledujúci deň v užívaní jednej tablety jedenkrát denne ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku v rovnaký deň, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Lixianu

Neprestaňte užívať Lixianu bez toho, aby ste sa predtým poradili so svojim lekárom, pretože Lixiana lieči a chráni pred vznikom závažných stavov.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Tak ako iné podobné lieky (lieky na zníženie zrážanlivosti krvi), aj Lixiana môže spôsobiť krvácanie, ktoré môže byť potenciálne život ohrozujúce. V niektorých prípadoch nemusí byť krvácanie viditeľné.

Ak sa u vás vyskytne akékoľvek krvácanie, ktoré sa spontánne nezastaví, alebo ak spozorujete prejavy nadmerného krvácania (výnimočná slabosť, únava, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch), porozprávajte sa ihneď s vaším lekárom.

Váš lekár môže rozhodnúť o vašom dôkladnejšom sledovaní alebo o zmene vašej liečby.

Celkový zoznam možných vedľajších účinkov:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 pacientov):

- bolesť brucha,
- abnormálne výsledky vyšetrenia funkcie pečene,
- krvácanie z kože alebo pod kožu,
- anémia (nízke hladiny červených krviniek),
- krvácanie z nosa,
- vaginálne krvácanie,
- vyrážka,
- krvácanie do čreva,
- krvácanie z úst a/alebo hrdla,
- krv v moči,
- krvácanie po poranení (punkcii),
- krvácanie do žalúdka,
- závraty,
- nevoľnosť,
- bolesť hlavy,
- svrbenie.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 pacientov):

- krvácanie očí,
- krvácanie z chirurgickej rany po operácii,
- krv v slinách pri kašli,
- krvácanie do mozgu,
- ďalšie typy krvácania,
- znížený počet krvných doštičiek v krvi (čo môže ovplyvniť zrážanlivosť krvi),
- alergická reakcia,
- žihľavka.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 pacientov):

- krvácanie do svalov,
- krvácanie do kĺbov,
- krvácanie do brucha,
- krvácanie do srdca,
- krvácanie vnútri lebky,
- krvácanie po chirurgickom zákroku,
- alergický šok,
- opuch akejkoľvek časti tela ako prejav alergickej reakcie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lixianu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na každom blistrovom obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lixiana obsahuje

- Liečivo je edoxaban (ako tosilát)

Lixiana 15 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 15 mg edoxabanu (ako tosilát).

Lixiana 30 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 30 mg edoxabanu (ako tosilát).

Lixiana 60 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 60 mg edoxabanu (ako tosilát).

- Ďalšie zložky sú:

Lixiana 15 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety: manitol (E421), predželatinovaný škrob, krospovidón (E1202), hydroxypropylcelulóza (E463), stearan horečnatý (E470b).

Filmový obal: hypromelóza (E464), makrogol (8000), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), karnaubský vosk, červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172).

Lixiana 30 mg filmom obalené tablety:

Jadro tablety: manitol (E421), predželatinovaný škrob, krospovidón (E1202), hydroxypropylcelulóza (E463), stearan horečnatý (E470b).

Filmový obal: hypromelóza (E464), makrogol (8000), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), karnaubský vosk, červený oxid železitý (E172).

Lixiana 60 mg filmom obalené tablety:

Jadro tablety: manitol (E421), predželatinovaný škrob, krospovidón (E1202), hydroxypropylcelulóza (E463), stearan horečnatý (E470b).

Filmový obal: hypromelóza (E464), makrogol (8000), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), karnaubský vosk, žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Lixiana a obsah balenia

Lixiana 15 mg filmom obalené tablety sú oranžové, okrúhle (priemer 6,7 mm) a na jednej strane s vyrytým "DSC L15".

Dodávajú sa v blistroch v škatuľkách po 10 filmom obalených tabliet alebo v škatuľkách a v blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky po 10x1 filmom obalenej tablete.

Lixiana 30 mg filmom obalené tablety sú ružové, okrúhle (priemer 8,5 mm) a na jednej strane s vyrytým "DSC L30".

Dodávajú sa v blistroch v škatuľkách po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet alebo v škatuľkách a v blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky po 10 x 1, 50 x 1, alebo 100 x 1 filmom obalená tableta.

Lixiana 60 mg filmom obalené tablety sú žlté, okrúhle (priemer 10,5 mm) a na jednej strane s vyrytým "DSC L60".

Dodávajú sa v blistroch v škatuľkách po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet alebo v škatuľkách a v blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky po 10 x 1, 50 x 1, alebo 100 x 1 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Nemecko

Výrobca

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

България

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

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

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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) 800 028 5122

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné skenovaním QR kódu smartfónom. Rovnaké informácie sú k dispozícii aj na nasledujúcej adrese URL: www.dspatient.eu

Vložiť QR kód

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.