

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lixiana 15 mg filmtabletta
Lixiana 30 mg filmtabletta
Lixiana 60 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Lixiana 15 mg filmtabletta

15 mg edoxabánt tartalmaz (tozilát formájában) 15 mg-os filmtablettánként.

Lixiana 30 mg filmtabletta

30 mg edoxabánt tartalmaz (tozilát formájában) 30 mg-os filmtablettánként.

Lixiana 60 mg filmtabletta

60 mg edoxabánt tartalmaz (tozilát formájában) 60 mg-os filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Lixiana 15 mg filmtabletta

Narancssárga, kerek (6,7 mm átmérőjű), mélynyomású „DSC L15” jelzéssel ellátott filmtabletta.

Lixiana 30 mg filmtabletta

Rózsaszínű, kerek (8,5 mm átmérőjű), mélynyomású „DSC L30” jelzéssel ellátott filmtabletta.

Lixiana 60 mg filmtabletta

Sárga, kerek (10,5 mm átmérőjű), mélynyomású „DSC L60” jelzéssel ellátott filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Lixiana stroke és a szisztémás embolizáció megelőzésére javallott nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (non-valvular atrial fibrillation – NVAf) szenvedő, egy vagy több kockázati tényezővel rendelkező felnőtt betegeknél, amilyen például a pangásos szívelégtelenség, a hypertonia, a 75 év vagy afeletti életkor, a diabetes mellitus, korábbi stroke vagy transiens ischaemiás attack (TIA).

A Lixiana mélyvénás thrombosis (deep vein thrombosis – DVT) és a pulmonalis embolia (PE) kezelésére és ismétlődő DVT és PE megelőzésére javallott felnőtteknél (a hemodinamikailag instabil, PE-ban szenvedő betegeket illetően lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése

Az edoxabán ajánlott napi dózisa 60 mg.

NVAF-ban szenvedő betegeknél hosszú távú edoxabán-kezelést kell alkalmazni.

DVT kezelése, PE kezelése és ismétlődő DVT és PE (VTE) megelőzése

Az edoxabán ajánlott dózisa 60 mg naponta egyszer a parenterális antikoaguláns legalább 5 napon keresztül történő kezdeti alkalmazását követően (lásd 5.1 pont). Az edoxabán és a kezdeti parenterális antikoaguláns nem adható egyidejűleg.

A DVT és a PE (véna thromboembolia – VTE) kezelésének és az ismétlődő VTE megelőzésének időtartamát egyénileg, a kezelés előnyeinek és a vérzés kockázatának gondos értékelését követően kell meghatározni (lásd 4.4 pont). A rövid távú terápiának (legalább 3 hónap) az átmeneti rizikófaktorokon (pl. műtét a közelmúltban, trauma, immobilizáció), míg a hosszan tartó kezelésnek a folyamatosan fennálló kockázati tényezőkön vagy idiopátiás DVT-n, illetve PE-n kell alapulnia.

NVAF és VTE esetén az edoxabán ajánlott dózisa naponta egyszer 30 mg azoknál a betegeknél, akiknél a következő klinikai tényezők közül egy vagy több fennáll:

- Közepes vagy súlyos fokú vesekárosodás (kreatinin-clearance (CrCl) 15-50 ml/perc)
- Alacsony, legfeljebb 60 kg-os testtömeg
- A következő P-glikoprotein- (P-gp) inhibitorok egyidejű alkalmazása: ciklosporin, dronedaron, eritromicin, illetve ketokonazol.

1. táblázat: Az adagolás összefoglalása NVAF és VTE (DVT és PE) esetében

Adagolási útmutató összefoglalása		
Ajánlott adag		60 mg edoxabán naponta egyszer
Adagolási javaslat azoknál a betegeknél, akiknél az alábbi klinikai tényezők közül egy vagy több fennáll:		
Vesekárosodás	Közepes vagy súlyos fokú (CrCl 15 - 50 ml/perc)	30 mg edoxabán naponta egyszer
Alacsony testtömeg	≤ 60 kg	
P-gp-inhibitorok	Ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol	

Kihagyott adag

Ha egy adag edoxabán kimarad, akkor a betegnek azonnal be kell azt vennie, és a következő napon a javallatnak megfelelően a napi egyszeri adag szedését kell folytatni. A betegnek nem szabad aznap kétszeres adagot bevennie a kihagyott adag pótlására.

Átállítás edoxabánra és edoxabánról

NVAF-ban és VTE-ban szenvedő betegeknél fontos a folyamatos antikoaguláns kezelés. Előfordulhat olyan helyzet, amikor indokolt az antikoaguláns kezelés módosítása (2. táblázat).

2. táblázat: Antikoaguláns kezelés átállítása NVAF-ban és VTE-ban (DVT és PE)

Átállás edoxabánra		
Erről a gyógyszerről	Erre a gyógyszerre	Ajánlás
K-vitamin-antagonista (KVA)	Edoxabán	KVA leállítása, és az edoxabán-kezelés megkezdése, amikor a nemzetközi normalizált arány (INR) $\leq 2,5$.
Orális antikoaguláns, a KVA kivételével • dabigatrán • rivaroxabán • apixabán	Edoxabán	Dabigatrán, rivaroxabán vagy apixabán leállítása, és az edoxabán-kezelés megkezdése a következő adag orális antikoaguláns időpontjában (lásd 5.1 pont).
Parenterális antikoaguláns	Edoxabán	Ezeket a gyógyszereket nem szabad egyidejűleg alkalmazni. Subcutan antikoaguláns (pl. kis molekulatömegű heparin [LMWH], fondaparinux): Subcutan antikoaguláns leállítása, és az edoxabán-kezelés megkezdése a subcutan antikoaguláns következő tervezett adagjának időpontjában.
		Intravénás nem frakcionált heparin (UFH): Infúzió leállítása, és 4 óra múlva az edoxabán-kezelés megkezdése.

Átállás edoxabánról		
Erről a gyógyszerről	Erre a gyógyszerre	Ajánlás
Edoxabán	KVA	Az edoxabánról KVA-ra történő átállás során fennáll az elégtelen véralvadásgátlás lehetősége. Egy másik antikoagulánsra történő átállás alatt folyamatos, megfelelő véralvadásgátlást kell biztosítani. <i>Szájon át történő adagolás:</i> a jelenleg 60 mg-os dózist szedő betegeknek napi egyszer 30 mg edoxabánt és a megfelelő dózisú KVA-t kell adni. A jelenleg (az alábbi klinikai tényezők közül egy vagy több miatt: közepes vagy súlyos fokú vesekárosodás (CrCl 15 – 50 ml/perc), alacsony testtömeg vagy bizonyos P-gp-inhibitorokkal való együttadás) 30 mg-os adagot szedő betegeknek napi egyszer 15 mg edoxabánt és a megfelelő dózisú KVA-t kell adni. A betegek a 2 és 3 közötti stabil INR-érték gyors elérése érdekében nem vehetnek be telítő KVA dózist. A KVA fenntartó dózisát, és azt, hogy a beteg korábban szedett-e KVA-t, ajánlott figyelembe venni, vagy a helyi gyakorlatnak megfelelő, érvényben lévő INR-alapú KVA-kezelési algoritmust kell alkalmazni. Az edoxabán adását abba kell hagyni, ha elérték a $\geq 2,0$ INR-értéket. A legtöbb betegnél (85%) sikerül elérni a $\geq 2,0$ INR-értéket az edoxabán és KVA 14 napig történő egyidejű alkalmazásával. 14 nap után ajánlott az edoxabán leállítása, és a KVA titrálásának a 2 és 3 közötti INR-érték eléréséig történő folytatása. Az egyidejű kezelés első 14 napja alatt ajánlott az INR értékét legalább háromszor, közvetlenül az edoxabán napi adagjának bevétele előtt meghatározni, hogy az edoxabán INR-értékre gyakorolt hatása minimális legyen. Edoxabán és KVA egyidejű alkalmazása akár 46%-kal is növelheti az edoxabán adagolását követően mért INR értékét. <i>Parenterális opció:</i> Az edoxabán alkalmazását le kell állítani, és az edoxabán következő tervezett adagjának időpontjában egy parenterális antikoagulánst és KVA-t kell alkalmazni. Ha az INR már stabilan $\geq 2,0$, a parenterális antikoagulánst le kell állítani, és a KVA adását folytatni kell.

Átállás edoxabánról		
Erről a gyógyszerről	Erre a gyógyszerre	Ajánlás
Edoxabán	Orális antikoaguláns KVA kivételével	Az edoxabán alkalmazását le kell állítani, és az edoxabán következő tervezett adagjának időpontjában el kell kezdeni a nem KVA antikoaguláns alkalmazását.
Edoxabán	Parenterális antikoaguláns	Ezeket a gyógyszereket nem szabad egyidejűleg alkalmazni. Az edoxabán alkalmazását le kell állítani, és az edoxabán következő tervezett adagjának időpontjában el kell kezdeni a parenterális antikoaguláns alkalmazását.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges a dózis csökkentése (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az edoxabán-kezelés megkezdése előtt a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek (vagyis $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/perc}$) kizárása, illetve a $15\text{--}50 \text{ ml/perc}$ közötti, és az 50 ml/perc feletti CrCl -értékkel rendelkező betegeknél a helyes edoxabán-dózis (ami az előbbieknél 30 mg naponta egyszer, az utóbbiaknál 60 mg naponta egyszer) alkalmazása érdekében, valamint ha emelkedett CrCl -ű betegeknél döntenek az edoxabán alkalmazásáról – a CrCl kiszámításával minden betegnél meg kell határozni a vesefunkciót. (lásd 4.4 pont).

A veseműködést akkor is meg kell határozni, ha a kezelés során a veseműködésben bekövetkezett változás feltételezhető (például hypovolaemia, dehidráció és bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén).

Az edoxabán klinikai fejlesztése során a veseműködés (CrCl ml/perc ben) becslésére alkalmazott módszer a Cockcroft-Gault módszer volt. A képlet a következő:

- Ha a kreatinin $\mu\text{mol/l}$ -ben van megadva:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{életkor [évek]}) \times \text{testtömeg [kg]} (\times 0,85, \text{ ha nőről van szó})}{\text{szérum kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Ha a kreatinin mg/dl -ben van megadva:

$$\frac{(140 - \text{életkor [évek]}) \times \text{testtömeg [kg]} (\times 0,85, \text{ ha nőről van szó})}{72 \times \text{szérum kreatinin [mg/dl]}}$$

Ez a módszer ajánlott a betegek CrCl -értékének meghatározásához az edoxabán-kezelés előtt és alatt.

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/perc}$) az ajánlott adag napi egyszer 60 mg edoxabán.

Közepes vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($\text{CrCl} 15 - 50 \text{ ml/perc}$) az ajánlott dózis napi egyszer 30 mg edoxabán (lásd 5.2 pont).

Végstádiumú vesebetegségben (End Stage Renal Disease – ESRD) szenvedő ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/perc}$) vagy dializált betegeknél az edoxabán alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az edoxabán ellenjavallt olyan betegeknél, akik véralvadási zavarral és klinikailag releváns vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvednek (lásd 4.3 pont).

Az edoxabán alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Enyhe-közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az ajánlott adag napi egyszer 60 mg edoxabán (lásd 5.2 pont). Enyhe-közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az edoxabánt óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Azokat a betegeket, akiknél a májenzimek szintje emelkedett volt (glutamát-piruvát-transzamináz [GPT] vagy glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] > 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa), vagy az összbilirubin szintje legalább 1,5-szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért az edoxabánt ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az edoxabán elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Testtömeg

60 kg, vagy az alatti betegeknél az ajánlott adag napi egyszer 30 mg edoxabán (lásd 5.2 pont).

Nemi különbségek

Nem szükséges a dózis csökkentése (lásd 5.2 pont).

Lixiana és P-glikoprotein- (P-gp) inhibitorok egyidejű alkalmazása

Azoknál a betegeknél, akik a Lixiana-t egyidejűleg szedik a következő P-gp-inhibitorokkal: ciklosporin, dronedaron, eritromicin, vagy ketokonazol, a Lixiana ajánlott adagja napi egyszer 30 mg (lásd 4.5 pont).

Nincs szükség az adag csökkentésére amiodaronnal, kinidinnel vagy verapamillal való egyidejű alkalmazás során (lásd 4.5 pont).

A Lixiana alkalmazását más P-gp-inhibitorokkal (beleértve a HIV proteáz-inhibitorokat) nem vizsgálták.

Cardioversión áteső betegek

A Lixiana alkalmazása megkezdhető, illetve folytatható azoknál a betegeknél, akik esetlegesen cardioversiót igényelnek. Amennyiben a transoesophagealis echocardiographiával (TEE) vezérelt cardioversión áteső beteg korábban nem részesült antikoaguláns kezelésben, a Lixiana-kezelést a megfelelő antikoaguláció biztosítása érdekében legalább **2 órával** a cardioversio előtt meg kell kezdeni (lásd 5.1 és 5.2 pont). A cardioversiót legkésőbb 12 órával a Lixiana adagjának a beavatkozás napján történt beadása után el kell végezni.

Cardioversión áteső valamennyi beteg esetében: A cardioversio előtt meg kell győződni róla, hogy a beteg az előírásnak megfelelően szedte a Lixiana-t. A kezelés megkezdésére és időtartamára vonatkozó döntést a cardioversión áteső betegek antikoaguláns kezelésére vonatkozó elfogadott irányelvek alapján kell meghozni.

Gyermekek és serdülők

Az edoxabán alkalmazása nem ajánlott gyermekeknél és serdülőknél születéstől 18 éves korig, igazolt VTE (PE és/vagy DVT) esemény esetén, mivel hatásossága nem bizonyított. A VTE-ben szenvedő betegekkel kapcsolatosan rendelkezésre álló adatok a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban vannak feltüntetve.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az edoxabánt étellel vagy anélkül is be lehet venni (lásd 5.2 pont).

Azoknak a betegeknél, akik nem tudják egészben lenyelni a tablettát, a Lixiana tablettát porrá törhető és vízbe vagy almapürébe keverhető, majd azonnal be kell adni szájon át (lásd 5.2 pont).

Másik lehetőségként a Lixiana tabletta porrá törhető és kis mennyiségű vízben szuszpendálható, majd azonnal be kell adni nasogastricus szondán vagy gyomortápszondán keresztül, amit ezután vízzel át kell öblíteni (lásd 5.2 pont). A porrá tört Lixiana tabletta vízben és almapürében legfeljebb 4 órán át őrzi meg stabilitását.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, klinikailag jelentős vérzés.

Véralvadási zavarral és klinikailag releváns vérzési kockázattal járó májbetegség.

Olyan laesio vagy állapot, amelyet a major vérzés jelentős kockázatának tartanak. Ide tartozhatnak a fennálló vagy a közelmúltban kialakult gastrointestinalis fekélyek, magas vérzési kockázatú malignus neoplasmák jelenléte, agy- vagy gerincsérülés a közelmúltban, agy-, gerinc- vagy szemészeti műtét a közelmúltban, intracranialis vérzés a közelmúltban, ismert vagy gyanított oesophagus varicositás, arteriovenosus malformációk, vascularis aneurysmák vagy nagy intraspinalis vagy intracerebralis vascularis rendellenességek.

Kezeletlen súlyos hypertonia.

Bármely más antikoagulánssal való együttes kezelés, pl. UFH, LMWH (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparinszármazékok (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsok (warfarin, dabigatrán-etexilát, rivaroxabán, apixabán stb.), kivéve abban a speciális esetben, ha orális antikoaguláns terápia-váltás történik (lásd 4.2 pont), vagy ha az UFH-t olyan dózisban adják, amely egy centrális vénás vagy artériás kanül átjárhatóságának fenntartásához szükséges (lásd 4.5 pont).

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az edoxabán 15 mg monoterápiában nem javallott, mivel ez csökkent hatásosságot eredményezhet. Kizárólag az edoxabán 30 mg-ról KVA-ra történő átállítás folyamata során (a fokozott expozícióra hajlamosító egy vagy több klinikai tényezővel rendelkező betegeknél; lásd 1. táblázat) javallott, a KVA megfelelő dóziséval együtt alkalmazva (lásd 2. táblázat, 4.2 pont).

Vérzés kockázata

Az edoxabán fokozza a vérzés kockázatát, és súlyos, akár halálos kimenetelű vérzést okozhat. Más antikoagulánsokhoz hasonlóan az edoxabánt óvatosan kell alkalmazni fokozott vérzésveszéllyel járó állapotokban. Az edoxabán alkalmazását abba kell hagyni, ha major vérzés lép fel (lásd 4.8 és 4.9 pont).

A klinikai vizsgálatok alatt, a KVA kezeléshez képest gyakrabban észleltek nyálkahártyavérzést (epistaxis, gastrointestinalis, urogenitalis) és anaemiát a hosszan tartó edoxabán-kezelés során. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematocrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az okkult vérzés detektálásában, amennyiben szükségesnek ítélik.

Bizonyos, az alábbiakban részletezett betegcsoportok esetén fokozott a vérzés kockázata. Ezen betegek esetén a vérzéses szövődmények és az anaemia okozta jelek és tünetek gondos monitorozása szükséges a kezelés megkezdése után (lásd 4.8 pont). A haemoglobinszint vagy a vérnyomás bármely nem megmagyarázható esése esetén vérzésforrást kell keresni.

Az edoxabán antikoaguláns hatását nem lehet megbízhatóan monitorozni a szokásos laboratóriumi vizsgálatokkal.

Edoxabán esetében nem áll rendelkezésre specifikus antikoaguláns hatást felfüggesztő szer (lásd 4.9 pont).

A hemodialízis nem befolyásolja számottevően az edoxabán clearance-ét (lásd 5.2 pont).

Idősek

A potenciálisan magasabb vérzési kockázat miatt idős betegeknél az edoxabán és acetilszalicilsav (ASA) kombinációt óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

Enyhe ($\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/perc}$), közepes ($\text{CrCl} 30 - 50 \text{ ml/perc}$) és súlyos fokú ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/perc}$, de nem dializált) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a plazma görbe alatti terület (AUC) 32%, 74%, illetve 72%-kal emelkedett a normális veseműködésű betegekhez viszonyítva (a dózis csökkentését lásd a 4.2 pontban).

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő vagy dializált betegeknél a Lixiana alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Veseműködés NVAF esetén

Az edoxabán esetében a CrCl növekedésével párhuzamosan tendenciózusan csökkent hatásosságot figyeltek meg a jól beállított warfarinhoz képest (lásd 5.1 pont az ENGAGE AF-TIMI 48 tekintetében, valamint az E314 és ETNA-AF vizsgálatból származó további információkat illetően).

Az edoxabánt NVAF-ban szenvedő, magas CrCl -ű betegeknél csak az egyéni thromboemboliás és vérzési kockázat gondos értékelését követően szabad alkalmazni.

A veseműködés meghatározása: a CrCl -t minden betegnél monitorozni kell a kezelés kezdetén, azt követően pedig, amikor klinikailag indokolt (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az edoxabán alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Az edoxabánt enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Azokat a betegeket, akiknél a májenzimek szintje emelkedett volt ($\text{GPT(ALT)/GOT(ASAT)}$ 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa), vagy az összbilirubin szintje legalább 1,5-szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért az edoxabánt ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 és 5.2 pont). Az edoxabán elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

Egy évnél hosszabb edoxabán-kezelés esetén ajánlott a májfunkció rendszeres ellenőrzése.

Kezelés megszakítása műtét vagy egyéb beavatkozás miatt

Amennyiben műtét vagy egyéb beavatkozás miatti vérzés kockázatának csökkentése érdekében meg kell szakítani az antikoaguláns kezelést, az edoxabán alkalmazását a lehető leghamarabb, de legalább 24 órával a beavatkozás előtt le kell állítani.

Annak eldöntésekor, hogy a beavatkozás elhalasztható-e az edoxabán utolsó adagját követő 24 órával, mérlegelni kell a vérzés fokozott kockázatát a beavatkozás sürgősségével szemben. Az edoxabán újbóli alkalmazását a műtét vagy egyéb beavatkozás után a lehető leghamarabb el kell kezdeni, amikor megfelelő haemostasis kialakult, figyelembe véve, hogy az edoxabán antikoaguláns hatásának kialakulásához 1-2 óra szükséges. Ha a sebészeti beavatkozás alatt vagy után nem alkalmazható *per os*

gyógyszer, mérlegelni kell a parenterális antikoaguláns alkalmazását, majd visszaállni a napi egyszeri edoxabán szájon át történő alkalmazására (lásd 4.2 pont).

Kölcsönhatás a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerekkel

A haemostasist befolyásoló egyéb gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazás fokozhatja a vérzés kockázatát. Ezek közé tartozik az ASA, a P2Y₁₂ thrombocytaaggregáció-gátlók, egyéb antithromboticus szerek, fibrinolyticus kezelés, szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (SSRI-k) vagy szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók (SNRI-k) és nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) (lásd 4.5 pont).

Műbillentyűvel élő és közepesen súlyos – súlyos mitralis stenosisban szenvedő betegek

Az edoxabánt nem vizsgálták mechanikus műbillentyűs betegeknél, bioprotheticus szívbillentyű beültetését követő első 3 hónapban pitvarfibrillációban szenvedő vagy anélküli betegeknél, illetve közepesen súlyos - súlyos mitralis stenosisban szenvedő betegeknél. Emiatt az edoxabán alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt.

Hemodinamikailag instabil, PE-ban szenvedő betegek, illetve thrombolysist vagy pulmonalis embolectomiát igénylő betegek

Az edoxabán nem javasolt UFH alternatívájaként olyan pulmonalis emboliában szenvedő betegeknél, akiknél hemodinamikai instabilitás áll fenn, illetve akiknél thrombolysisre vagy pulmonalis embolectomiára van lehetőség, mivel az edoxabán biztonságosságát és hatásosságát ezekben a klinikai helyzetekben nem igazolták.

Aktív daganatos betegségben szenvedő betegek

Az edoxabán hatásosságát és biztonságosságát VTE kezelésében és/vagy megelőzésében aktív daganatos betegségben szenvedő betegeknél nem igazolták.

Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük az edoxabán, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegeknél, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen tripla pozitív betegeknél (lupusz antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) a DOAC-kezelés visszatérő thromboticus események magasabb gyakoriságával társulhat a K-vitamin antagonistákhoz képest.

Laboratóriumi véralvadási paraméterek

Bár az edoxabán-kezelés alatt nem szükséges a rutinszerű monitorozás, a véralvadásgátlásra gyakorolt hatás kalibrált kvantitatív anti-Xa faktor (anti-FXa) teszttel becsülhető, ami bizonyos helyzetekben segíthet a klinikai döntésekben, pl. túlادagolás és sürgős műtét esetén (lásd még 5.2 pont).

Az Xa faktor (FXa) gátlás eredményeképpen az edoxabán megnyújtja a standard véralvadási tesztek idejét, mint amilyen a prothrombinidő (PT), az INR és az aktivált parciális thromboplastinidő (aPTT). A véralvadási vizsgálatok eredményeiben megfigyelt változások az elvárt terápiás adagolás mellett ugyanakkor mérsékeltek, nagy variabilitást mutatnak, és nem alkalmasak az edoxabán antikoaguláns hatásának monitorozására.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az edoxabán túlnyomórészt a gastrointestinalis (GI) traktus felső szakaszából szívódik fel. Emiatt azok a gyógyszerek vagy betegségek, amelyek fokozzák a gyomor kiürülését és a bélmozgást, csökkenthetik az edoxabán feloldódását és felszívódását.

P-gp-inhibitorok

Az edoxabán az efflux transzporter P-gp szubsztrátja. Farmakokinetikai (PK) vizsgálatokban az edoxabán és a ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol, kinidin vagy verapamil P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása emelkedett edoxabán plazmakoncentrációkat eredményezett. Edoxabán és ciklosporin, dronedaron, eritromicin vagy ketokonazol egyidejű alkalmazásakor az adagot napi egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni. Az edoxabán kinidinnel, verapamillal vagy amiodaronnal való együttadásakor a klinikai adatok alapján nem szükséges az adag csökkentése (lásd 4.2 pont).

Az edoxabán alkalmazását más P-gp-inhibitorokkal (beleértve a humán immundeficiencia vírus [HIV] proteáz-inhibitorokat) nem vizsgálták.

A következő P-gp-inhibitorokkal való együttadás során napi egyszer 30 mg edoxabánt kell alkalmazni:

- *Ciklosporin*: egyszeri 500 mg ciklosporin és egyszeri 60 mg edoxabán egyidejű alkalmazását követően az edoxabán AUC-értéke és a maximális szérumkoncentráció (C_{max}) értéke sorrendben 73%-kal, illetve 74%-kal emelkedett.
- *Dronedaron*: 7 napon keresztül napi kétszer 400 mg dronedaron alkalmazását és az 5. napon 60 mg edoxabán egyszeri adagban történő egyidejű alkalmazását követően az edoxabán AUC-értéke és C_{max} -értéke sorrendben 85%-kal, illetve 46%-kal emelkedett.
- *Eritromicin*: 8 napon keresztül napi négyszer 500 mg eritromicin alkalmazását és a 7. napon 60 mg edoxabán egyszeri adagban történő egyidejű alkalmazását követően az edoxabán AUC-értéke és C_{max} -értéke sorrendben 85%-kal, illetve 68%-kal emelkedett.
- *Ketokonazol*: 7 napon keresztül napi egyszer 400 mg ketokonazol alkalmazását és a 4. napon 60 mg edoxabán egyszeri adagban történő egyidejű alkalmazását követően az edoxabán AUC-értéke és C_{max} -értéke sorrendben 87%-kal, illetve 89%-kal emelkedett.

A következő P-gp-inhibitorokkal való együttadás során napi egyszer 60 mg edoxabánt kell alkalmazni:

- *Kinidin*: napi egyszeri 300 mg kinidin az 1. és a 4. napon, illetve napi háromszor a 2. és a 3. napon, és a 3. napon 60 mg edoxabán egyszeri adagban történő egyidejű alkalmazását követően 24 óra alatt az edoxabán AUC-értéke 77%-kal, C_{max} -értéke 85%-kal emelkedett.
- *Verapamil*: 11 napon keresztül napi egyszer 240 mg verapamil alkalmazását és a 10. napon 60 mg edoxabán egyszeri adagban történő egyidejű alkalmazását követően az edoxabán AUC-értéke és C_{max} -értéke körülbelül 53%-kal emelkedett.
- *Amiodaron*: Naponta egyszer 400 mg amiodaron naponta egyszer 60 mg edoxabánnal együtt történő alkalmazása az AUC-értéket 40%-kal, míg a C_{max} -értéket 66%-kal növelte. Ezt nem tekintették klinikailag jelentősnek. Az NVAF indikációban végzett ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban a biztonságossági és hatásossági eredmények hasonlóak voltak az egyidejűleg amiodaronnal kezelt és amiodaronnal nem kezelt betegeknek.
- *Klaritromicin*: 10 napon keresztül klaritromicin (napi kétszer 500 mg) és a 9. napon 60 mg edoxabán egyszeri adagban történő egyidejű alkalmazását követően az edoxabán AUC-értéke körülbelül 53%-kal, C_{max} -értéke körülbelül 27%-kal emelkedett.

P-gp-induktorok

Az edoxabán és a P-gp-induktor rifampicin egyidejű alkalmazása az edoxabán átlagos AUC-értékének csökkenését és felezési idejének lerövidülését okozta, ami a farmakodinámiás hatások csökkenéséhez vezethet. Az edoxabán együttes alkalmazása egyéb P-gp-induktorokkal (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű) az edoxabán plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Az edoxabánt óvatosan kell alkalmazni P-gp-induktorokkal való együttadásakor.

P-gp szubsztrátok

Digoxin

Az 1-től a 14. napig alkalmazott napi egyszeri 60 mg edoxabán és naponta kétszer (a 8. és 9. napon), illetve naponta egyszer (a 10-14. napon) alkalmazott 0,25 mg digoxin egyidejű alkalmazását követően az edoxabán C_{max} -értéke 17%-kal nőtt, míg az AUC és a dinamikus egyensúlyi állapot renális

clearance-e nem változott számottevően. Az edoxabán digoxin farmakokinetikájára gyakorolt hatásának vizsgálata során a digoxin $C_{\max}$ -értéke körülbelül 28%-kal, AUC-értéke 7%-kal emelkedett. Ezt nem tartották klinikailag jelentősnek. Edoxabán és digoxin egyidejű alkalmazásakor nincs szükség az adag módosítására.

Antikoagulánsok, thrombocytaaggregáció-gátlók, nem-szteroid gyulladáscsökkentők és SSRI-k/SNRI-k

Antikoagulánsok

Edoxabán és más antikoaguláns szerek egyidejű alkalmazása a vérzés fokozott kockázata miatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

ASA (acetilszalícilsav)

ASA (100 mg vagy 325 mg) és edoxabán egyidejű alkalmazása növelte a vérzési időt mindkét magában adott gyógyszerhez képest. Magas dózisú (325 mg) ASA egyidejű alkalmazása 35%-, illetve 32%-kal növelte az edoxabán $C_{\max}$ - és AUC-értékét dinamikus egyensúlyi állapotban. Magas dózisú (325 mg) ASA és edoxabán egyidejű alkalmazása hosszú távon nem javasolt. 100 mg-nál magasabb dózisú ASA csak orvosi felügyelet mellett adható egyidejűleg.

Klinikai vizsgálatokban az ASA (alacsony dózisú ≤ 100 mg/nap), egyéb thrombocytaaggregáció-gátlók és tienopiridinek egyidejű alkalmazása megengedett volt, és a major vérzések számának megduplázódását eredményezte a nem egyidejű alkalmazáshoz viszonyítva, de hasonló mértékben, mint az edoxabán- és warfarin-csoportokban (lásd 4.4 pont). Alacsony dózisú ASA (≤ 100 mg/nap) egyidejű alkalmazása nem befolyásolta az edoxabán csúcs- vagy összexpozícióját sem egyetlen adagot követően, sem dinamikus egyensúlyi állapotban.

Az edoxabán alkalmazható egyidejűleg kis dózisú ASA-val (≤ 100 mg/nap).

Thrombocytaaggregáció-gátlók

Az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban megengedett volt a tienopiridinek (pl. klopido-rel) monoterápiás egyidejű alkalmazása, és a klinikailag releváns vérzés fokozódását eredményezte, de a vérzés kockázata kisebb volt edoxabán, mint a warfarin esetén (lásd 4.4 pont).

Nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre az edoxabán kettős thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel vagy fibrinolyticus szerekkel való együttadásával kapcsolatban.

NSAID-ok

Naproxén és edoxabán egyidejű alkalmazása növelte a vérzési időt mindkét magában adott gyógyszerhez képest. A naproxén nem befolyásolta az edoxabán $C_{\max}$ - és AUC-értékét. Klinikai vizsgálatokban NSAID-okkal való együttadás a klinikailag releváns vérzés fokozódását eredményezte. NSAID-ok és edoxabán tartós egyidejű alkalmazása nem javasolt.

SSRI-k/SNRI-k

Hasonlóan a többi véralvadásgátlóhoz, fennáll a vérzés fokozott kockázatának lehetősége SSRI-k vagy SNRI-k egyidejű alkalmazásakor azoknak a jelentett, vérlemezkékre gyakorolt hatásai miatt (lásd 4.4 pont).

Az edoxabán hatása más gyógyszerekre

Az edoxabán 28%-kal növelte az egyidejűleg alkalmazott digoxin $C_{\max}$ -értékét, de az AUC-értékét nem befolyásolta. Az edoxabán nem befolyásolta a kinidin $C_{\max}$ - és AUC-értékét.

Az edoxabán 14%, illetve 16%-kal csökkentette az egyidejűleg alkalmazott verapamil $C_{\max}$ - és AUC-értékét.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek az edoxabán-kezelés során a teherbe esést el kell kerülniük.

Terhesség

Az edoxabán biztonságosságát és hatásosságát terhes nőknél nem igazolták. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A potenciális reproduktív toxicitás, a vérzés intrinszik kockázata miatt, valamint abból a tényből adódóan, hogy az edoxabán átjut a placentán, a Lixiana alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Az edoxabán biztonságosságát és hatásosságát szoptató nőknél nem igazolták. Az állatokkal végzett vizsgálatokból származó adatok azt jelzik, hogy az edoxabán kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a Lixiana alkalmazása ellenjavallt a szoptatás időszakában (lásd 4.3 pont). A Lixiana alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy kezelést szakítják meg /halasztják el.

Termékenység

Nem végeztek humán termékenységre kifejtett hatásokat értékelő vizsgálatokat edoxabánnal. Egy patkányokkal végzett vizsgálatban nem észleltek a hím és nőstény fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lixiana nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az edoxabán biztonságossági profilját két 3-as fázisú vizsgálat (21 105, NVAF-ban szenvedő beteg és 8292, VTE-ben (DVT és PE) szenvedő beteg), valamint az engedélyezés utáni alkalmazás tapasztalatai alapján határozták meg.

Az edoxabán-kezelés kapcsán leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: epistaxis (7,7%), haematuria (6,9%) és anaemia (5,3%).

Vérzés bárhol felléphet, és súlyos és halálos kimenetelű lehet (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázatban vannak felsorolva a VTE és NVAF betegek részvételével végzett két pivotális, 3-as fázisú vizsgálatból származó mellékhatások mindkét indikációra vonatkozóan, valamint a forgalomba hozatalt követő időszakban azonosított gyógyszer mellékhatások. A mellékhatásokat MedDRA szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint osztályozva, az alábbi megegyezés szerint mutatja: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat: NVAF és VTE esetében tapasztalt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Anaemia	Gyakori
Thrombocytopenia	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Túlérzékenység	Nem gyakori
Anafilaxiás reakció	Ritka
Allergiás oedema	Ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Szédülés	Gyakori
Fejfájás	Gyakori
Koponyaűri vérzés (Intracranial haemorrhage – ICH)	Nem gyakori
Subarachnoidealis vérzés	Ritka
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Conjunctivalis/scleralis vérzés	Nem gyakori
Intraocularis vérzés	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Pericardialis vérzés	Ritka
Érbetegségek és tünetek	
Egyéb vérzés	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Epistaxis	Gyakori
Haemoptoe	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Hasi fájdalom	Gyakori
A gastrointestinalis traktus alsó részéből eredő vérzés	Gyakori
A gastrointestinalis traktus felső részéből eredő vérzés	Gyakori
Oralis/pharyngealis vérzés	Gyakori
Hányinger	Gyakori
Retroperitonealis vérzés	Ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Emelkedett bilirubinszint a vérben	Gyakori
Emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint	Gyakori
Emelkedett alkalikus foszfatázszint	Nem gyakori
Emelkedett transzaminázszintek	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Bőr- és lágyrész vérzés	Gyakori
Börkiütés	Gyakori
Pruritus	Gyakori
Urticaria	Nem gyakori

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Intramuscularis vérzés (kompartment szindróma nélkül)	Ritka
Intraarticularis vérzés	Ritka
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Macroscopos haematuria/urethralis vérzés	Gyakori
Antikoagulánssal összefüggő nephropathia	Nem ismert
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Hüvelyi vérzés ¹	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Vérzés a szúrás helyén	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	Gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Vérzés a műtési területen	Nem gyakori
Subduralis vérzés	Ritka
Orvosi beavatkozást követő vérzés	Ritka

¹ A jelentési gyakoriságok a klinikai vizsgálatokban résztvevő női populáción alapulnak. Hüvelyi vérzés gyakran előfordult 50 év alatti nőknél, míg 50 év felettiekénél nem volt gyakori.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Haemorrhagiás anaemia

Farmakológiai hatásmechanizmusa miatt az edoxabán alkalmazása kapcsolatba hozható bármely szövetből vagy szervből származó okkult vagy nyilvánvaló vérzés kockázatának növekedésével, ami posthaemorrhagiás anaemiához vezethet. A jelek, a tünetek és a súlyosság (beleértve a halálos kimenetelt is) ilyenkor a vérzés és/vagy anaemia helyének és fokának, illetve kiterjedésének megfelelően változnak (lásd 4.9 pont). A klinikai vizsgálatok alatt gyakrabban észleltek nyálkahártyavérzést (epistaxis, gastrointestinalis, urogenitalis) és anaemiát a hosszan tartó edoxabán-kezelés során, mint a KVA kezelés mellett. Így a megfelelő klinikai megfigyelésen felül a haemoglobin/haematocrit-érték laboratóriumi vizsgálata értékes lehet az okkult vérzés detektálásában, amennyiben szükségesnek ítélik. A vérzések kockázata bizonyos betegcsoportokban megnövekedhet, pl. a nem beállított, súlyos artériás hypertóniában szenvedő és/vagy a haemostasis befolyásoló gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés esetén (lásd 4.4 pont). A menstruációs vérzés erősödhet és/vagy elhúzódhat. A vérzések szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy megmagyarázhatatlan duzzanat, dyspnoe és megmagyarázhatatlan sokk formájában jelentkeznek. A major vérzés ismert másodlagos komplikációit, mint kompartment szindrómát vagy a hipoperfúzió következtében fellépő veseelégtelenséget, illetve antikoagulánssal összefüggő nephropathiát jelentették az edoxabánnal kapcsolatban. Ezért a vérzés lehetőségét minden antikoagulált beteg állapotának értékelésekor figyelembe kell venni.

Gyermekek és serdülők

Az edoxabán biztonságosságát két 3-as fázisú vizsgálatban (Hokusai VTE PEDIATRICS és ENNOBLE-ATE) értékelték VTE-ben (286 beteg, 145, edoxabánnal kezelt beteg) és thromboticus események kockázatának kitett szívbetegségben szenvedő (167 beteg, 109, edoxabánnal kezelt beteg) gyermekeknél és serdülőknél, újszülött kortól a betöltött 18 éves korig. Összességében a gyermekeknél a biztonságossági profil hasonló volt, mint a felnőtt betegpopulációban (lásd 3. táblázat). Összesen a VTE miatt edoxabánnal kezelt gyermekek 16,6%-a tapasztalt mellékhatásokat.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az edoxabán túlادagolása vérzést okozhat. A túlادagolós esetekkel kapcsolatos tapasztalat nagyon korlátozott.

Az edoxabán farmakodinámiás hatását antagonizáló specifikus ellenszer nem áll rendelkezésre.

Edoxabán túlادagolás esetén orvosi szén korai alkalmazása mérlegelhető a felszívódás csökkentésére. Ez az ajánlás a gyógyszer-túlادagolás szokásos kezelésén és hasonló vegyületekkel kapcsolatban rendelkezésre álló adatokon alapul, mivel az edoxabán felszívódásának csökkentésére alkalmazott orvosi szén hatását az edoxabán klinikai programban konkrétan nem vizsgálták.

Vérzés kezelése

Amennyiben vérzéses szövödmény lép fel egy, edoxabánt kapó betegnél, akkor az edoxabán következő alkalmazását szükség szerint el kell halasztani vagy a kezelést fel kell függeszteni. Az edoxabán felezési ideje körülbelül 10 és 14 óra között van (lásd 5.2 pont). A kezelést a vérzés súlyosságának és lokalizációjának függvényében, személyre szabottan kell végezni. Szükség esetén megfelelő tüneti kezelés alkalmazható, például mechanikus kompresszió (pl. súlyos orrvérzés esetén), műtéti vérzéscsillapítás vérzéscsillapító eljárásokkal, folyadékpótlás és hemodinamikai támogatás, vérkészítmények (a társuló anaemia vagy coagulopathia függvényében vörösvértest-koncentrátum vagy friss fagyasztott plazma) vagy thrombocyta-transzfúzió.

Transzfúzióval vagy hemosztázissal nem kontrollálható életveszélyes vérzés esetében 50 NE/ttkg 4-faktoros prothrombin-komplex koncentrátum (PCC) adása az infúzió befejezése után 30 perccel visszafordította az edoxabán hatásait.

Rekombináns VIIa faktor (r-FVIIa) adása is megfontolandó. Azonban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre ezen készítmények edoxabánt kapó betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban.

Major vérzés esetén fontolóra kell venni egy véralvadási szakértővel történő konzultációt, amennyiben helyileg elérhető.

A protamin-szulfát és a K-vitamin várhatóan nem befolyásolják az edoxabán antikoaguláns hatását.

Az edoxabánt kapó egyéneknél nincs tapasztalat antifibrinolyticus szerekkel (tranexámsav, aminokapronsav) kapcsolatban. A szisztémás haemostaticumok (dezmodresszin, aprotinin) edoxabán-kezelésben részesülő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs sem tudományos indoklás, sem tapasztalat. A plazmafehérjékhez való nagymértékű kötődése miatt az edoxabán várhatóan nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Véralvadásgátló szerek, direkt Xa-faktor inhibitorok; ATC kód: B01AF03

Hatásmechanizmus

Az edoxabán a véralvadási kaszkád végső, közös szakaszában található szerin-proteáz FXa nagy szelektivitású, közvetlen és reverzibilis inhibitora. Az edoxabán gátolja a szabad FXa-t és a prothrombináz aktivitást. Az FXa gátlása a véralvadási kaszkádban csökkenti a thrombinképződést, meghosszabbítja az alvadási időt, és csökkenti a vérrögképződés kockázatát.

Farmakodinámiás hatások

Az edoxabán farmakodinámiás hatása gyorsan, 1-2 órán belül kialakul, ami megfelel az edoxabán csúcsexpozíciójának (C_{max}). Az anti-FXa meghatározással mért farmakodinámiás hatások megközelíthetők és megfelelnek az edoxabán adagjának és koncentrációjának. Az FXa gátlás eredményeképpen az edoxabán megnyújtja a véralvadási tesztek – pl. PT és aPTT – idejét. A véralvadási vizsgálatok eredményeiben megfigyelt változások a terápiás adag esetén várhatóak, viszont a változások csekélyek és nagy variabilitást mutatnak, így nem alkalmasak az edoxabán antikoaguláns hatásának monitorozására.

A koagulációs markerek hatásai rivaroxabánról, dabigatránról vagy apixabánról edoxabánra való átállás esetén

Klinikai farmakológiai vizsgálatokban egészséges vizsgálati alanyok napi egyszer 20 mg rivaroxabánt, napi kétszer 150 mg dabigatránt, vagy napi kétszer 5 mg apixabánt, majd a 4. napon 60 mg egyszeri adag edoxabánt kaptak. A PT-re és egyéb koagulációs markerekre (pl. anti-FXa, aPTT) gyakorolt hatást meghatározták. A 4. napon az edoxabánra való átállást követően a PT azonos volt a rivaroxabán és apixabán kezelés 3. napján mérttel. A dabigatrán esetében magasabb aPTT aktivitást figyeltek meg, amikor az edoxabán alkalmazását dabigatrán kezelés előzte meg, mint csak edoxabán kezelést követően. Ezt a dabigatrán áthúzó hatásának tulajdonítják, de nem nyújtotta meg a vérzési időt. Ezen adatok alapján ezekről az antikoagulánsokról edoxabánra való átálláskor az edoxabán első adagját be lehet adni az előző antikoaguláns következő tervezett adagjának időpontjában (lásd 4.2 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Stroke és szisztémás embolizáció megelőzése

Az edoxabán pitvarfibrillációs klinikai programot arra tervezték, hogy kimutassa az edoxabán két dóziscsoportjának a stroke és szisztémás embolizáció megelőzésében, NVAF-ban szenvedő, olyan betegeknek mutatott, warfarinhoz viszonyított hatásosságát és biztonságosságát, akiknél a stroke és a szisztémás embóliás események (SEE) kockázata közepes vagy magas.

A pivotális ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban (eseményvezérelt, 3-as fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, a gyógyszerformára nézve is kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálat) 2,8-os átlag pangásos szívelégtelenség, hypertonia, életkor ≥ 75 év, diabetes mellitus, stroke (CHADS₂) pontszám mellett 21 105 beteget randomizáltak napi egyszer 30 mg edoxabán kezelésre vagy napi egyszer 60 mg edoxabán kezelésre vagy warfarin kezelésre. A betegek adagját mindkét edoxabán kezelési csoportban megfelezték, ha az alábbi klinikai faktorok közül egy vagy több fennállt: közepes fokú vesekárosodás (CrCl 30 – 50 ml/perc), alacsony testtömeg (≤ 60 kg) vagy bizonyos P-gp-inhibitorok (verapamil, kinidin, dronedaron) egyidejű alkalmazása.

Az elsődleges hatásossági végpont a stroke és SEE alkotta összetett végpont volt. Másodlagos hatásossági végpontok voltak többek között: stroke, SEE és cardiovascularis (CV) mortalitás alkotta összetett végpont, a jelentős cardiovascularis nemkívánatos esemény (major adverse cardiovascular event – MACE), amelynek összetevői a nem halálos myocardialis infarctus, nem halálos stroke, nem halálos SEE, CV vagy vérzés eredetű halálozás; illetve a stroke, SEE és összmortalitás alkotta összetett végpont.

A vizsgálati készítmény medián expozíciója a 60 mg és 30 mg edoxabán kezelési csoportban egyaránt 2,5 év volt. A medián utánkövetés a 60 mg és 30 mg edoxabán kezelési csoportban egyaránt 2,8 év volt. A medián vizsgálati alany-év expozíció 15 471 volt a 60 mg kezelési csoportban, és 15 840 a

30 mg kezelési csoportban, illetve a medián vizsgálati alany-év utánkövetés 19 191 volt a 60 mg kezelési csoportban és 19 216 a 30 mg kezelési csoportban.

A warfarin-csoportban a medián TTR (terápiás tartományban töltött idő, INR 2,0 és 3,0 között) 68,4% volt.

A hatásosság fő elemzésének célja az edoxabán warfarinnal szembeni non-inferioritásának igazolása volt a kezelés alatt vagy az utolsó adag bevitelétől számított 3 napon belül előforduló első stroke vagy SEE tekintetében, a kezelésbe bevont módosított (modified intention to treat, mITT) populációban. A 60 mg edoxabán nem volt rosszabb, mint a warfarin, a stroke vagy SEE, mint elsődleges hatásossági végpont tekintetében (a relatív hazard (HR) 97,5%-os konfidencia intervallumának (CI) felső határértéke az előre meghatározott 1,38-os non-inferioritási küszöb alatt volt) (4. táblázat).

4. táblázat: Stroke és SEE az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban (mITT, kezelés alatti időszak)

Elsődleges végpont	60 mg edoxabán (30 mg-os csökkentett adag) (N = 7012)	Warfarin (N = 7012)
Első stroke/SEE^a		
n	182	232
Eseményhányados (%/év) ^b	1,18	1,50
HR (97,5%-os CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
Non-inferioritási p-érték ^c	<0,0001	
Első ischaemiás stroke		
n	135	144
Eseményhányados (%/év) ^b	0,87	0,93
HR (95%-os CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Első vérzéses stroke		
n	40	76
Eseményhányados (%/év) ^b	0,26	0,49
HR (95%-os CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Első SEE		
n (%/év) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95%-os CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Rövidítések: HR = relatív hazard (Hazard Ratio) a warfarinnal szemben, CI = konfidencia intervallum, n = események száma, mITT = kezelésbe bevont, módosított, N = vizsgálati alanyok száma a mITT populációban, SEE = szisztémás embóliás esemény (Systemic Embolic Event).

^a Egy vizsgálati alany több sorban szerepelhet.

^b Az eseményhányados (%/év) az események száma/betegévenkénti expozíció hányadossal kerül kiszámításra.

^c A kétoldalas p-érték alapja az 1,38-os non-inferioritási küszöb.

A teljes vizsgálati időszakban az ITT populációban (az előnyösebb hatás kimutatására összeállított elemzés) 296 vizsgálati alanyánál fordult elő megállapított stroke vagy SEE (1,57% évente) a 60 mg edoxabánnal kezelt csoportjában, míg a warfarin-csoportban 337 vizsgálati alanyánál (1,80% évente). A warfarinnal kezelt vizsgálati alanyokhoz képest a 60 mg edoxabánnal kezelt csoportjában a relatív hazard 0,87 volt (99%-os CI: 0,71; 1,07; p = 0,08 a superioritás tekintetében).

Alcsoport analízisekben a 60 mg-os kezelési csoportban azoknál a betegeknél, akiknél 30 mg-ra csökkentették az adagot az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban (testtömeg ≤ 60 kg, közepes fokú vesekárosodás vagy P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása miatt), az eseményhányados 2,29% volt évente az elsődleges végpontig, összehasonlítva a warfarin-csoportban kezelt vizsgálati alanyok 2,66%-os évi eseményhányadosával [HR (95%-os CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Az előre meghatározott fő alcsoportok (szükség szerinti adagcsökkentéssel) hatásossági eredményei – beleértve az életkort, testtömeget, nemet, vesefunkciót, korábbi stroke-ot vagy TIA-t, diabetet és P-gp-inhibitorokat – általában konzisztensek voltak a vizsgálatban értékelt összpopuláció elsődleges hatásossági eredményeivel.

Az elsődleges végpont HR értéke (60 mg edoxabán warfarinnal szemben) a warfarinra vonatkozóan 0,73 – 0,80 volt a 3 legalacsonyabb kvartilisben (INR TTR $\leq$ 57,7% és $\leq$ 73,9% között) a terápiás tartományba eső (INR TTR – INR in the target range), alacsonyabb átlagos INR idővel rendelkező vizsgálóhelyeken. Az érték 1,07 volt a warfarin kezeléssel legjobb kontrollt elérő vizsgálóhelyeken (a 4. kvartilisban az INR-értékek > 73,9%-a a terápiás tartományban volt).

Statisztikailag szignifikáns kölcsönhatás volt az edoxabán és a warfarin fő vizsgálati végpontra (stroke/SEE) és veseműködésre (p-érték: 0,0042; mITT, teljes vizsgálati időszak) gyakorolt hatása között.

Az 5. táblázat mutatja be az ischaemiás stroke/SEE előfordulását CrCl kategóriák szerint az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálat NVAF-ban szenvedő betegei esetében. A CrCl növekedésével mindkét kezelési csoportban csökkent az események gyakorisága.

5. táblázat: Ischaemiás stroke/SEE esetek száma CrCl kategóriák szerint az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban, mITT elemzési adatkészlet a teljes vizsgálati időszak alatt

CrCl alcsoport (ml/perc)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95%-os CI)
	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	
$\geq 30 - \leq 50$	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
$> 50 - \leq 70$	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
$> 70 - \leq 90$	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
$> 90 - \leq 110$	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
$> 110 - \leq 130$	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Rövidítések: CrCl = kreatinin-clearance; N = vizsgálati alanyok száma az mITT-populációban a teljes vizsgálati időszak alatt; mITT = kezelésbe bevont, módosított; n = betegek száma az alcsoportban; HR = relatív hazard (Hazard Ratio) a warfarinnal szemben, CI = konfidencia intervallum.

*HR-t nem számítottak, ha az eseményszám 5 alatti volt egy kezelési csoportban.

A veseműködési alcsoportokon belül a másodlagos hatásossági végpontok tekintetében kapott eredmények összhangban voltak az elsődleges végpontok eredményeivel.

Szuperioritási próbát az ITT összesített vizsgálati időszakon végeztek.

A 60 mg-os edoxabán kezelési csoportban kevesebb vizsgálati alanyánál fordult elő stroke és SEE, mint a warfarin-csoportban (1,57%, illetve 1,80% évente); a HR 0,87 volt (99%-os CI: 0,71; 1,07, szuperioritási p = 0,0807).

Az előre meghatározott összesített végpontokat illetően a 60 mg-os edoxabán kezelési csoportnak a warfarinnal való összehasonlításakor a HR-értékek (99%-os CI) a következők voltak: stroke, SEE és CV mortalitás esetében 0,87 (0,76; 0,99), MACE esetében 0,89 (0,78; 1,00), illetve stroke, SEE és ösztromortalitás esetében 0,90 (0,80; 1,01).

Az ösztromortalitás (megállapított halálesetek) az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban 769 volt (3,99% évente) a 60 mg (30 mg-os csökkentett adag) edoxabánt szedő vizsgálati alanyok esetében a warfarin-csoportban észlelt 836-tal szemben (4,35% évente) [HR (95%-os CI): 0,91 (0,83, 1,01).

Az összmortalitás (megállapított halálesetek) veseműködési alcsoportonként (edoxabán vs. warfarin): CrCl 30-≤ 50 ml/perc [HR (95%-os CI): 0,81 (0,68, 0,97)]; CrCl > 50-< 80 ml/perc [HR (95%-os CI): 0,87 (0,75, 1,02)]; CrCl ≥ 80 ml/perc [HR (95%-os CI): 1,15 (0,95, 1,40)].

60 mg edoxabán (30 mg-os csökkentett adag) a warfarinhoz viszonyítva alacsonyabb cardiovascularis mortalitási arányt eredményezett [HR (95%-os CI): 0,86 (0,77; 0,97)].

A cardiovascularis mortalitásra vonatkozóan megállapított hatásossági adatok veseműködési alcsoportonként (edoxabán vs. warfarin): CrCl 30-≤ 50 ml/perc [HR (95%-os CI): 0,80 (0,65, 0,99)]; CrCl > 50-< 80 ml/perc [HR (95%-os CI): 0,75 (0,62, 0,90)]; CrCl ≥ 80 ml/perc [HR (95%-os CI): 1,16 (0,92, 1,46)].

Az elsődleges biztonságossági végpont a major vérzés volt.

A major vérzés és egyéb vérzések kockázata a 60 mg-os edoxabán kezelési csoportban jelentősen csökkent a warfarin-csoporthoz viszonyítva (2,75%, illetve 3,43% évente) [HR (95%-os CI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], ICH (intracranialis vérzés) (0,39%, illetve 0,85% évente) [HR (95%-os CI): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] (6. táblázat).

A halálos kimenetelű vérzések előfordulása szintén jelentősen csökkent a 60 mg-os edoxabán kezelési csoportban a warfarin-csoporthoz viszonyítva (0,21% és 0,38%) [HR (95%-os CI): 0,55 (0,36; 0,84); superioritási p = 0,0059], főként a halálos kimenetelű ICH vérzések csökkenésének köszönhetően [HR (95%-os CI): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

6. táblázat: Vérzéses események az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban – kezelés közben végzett biztonságossági analízis

	60 mg edoxabán (30 mg-os csökkentett adag) (N = 7012)	Warfarin (N = 7012)
Major vérzés		
n	418	524
Eseményhányados (%/év) ^a	2,75	3,43
HR (95%-os CI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-érték	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Eseményhányados (%/év) ^a	0,39	0,85
HR (95%-os CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Halálos kimenetelű vérzés		
n	32	59
Eseményhányados (%/év) ^a	0,21	0,38
HR (95%-os CI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM vérzés		
n	1214	1396
Eseményhányados (%/év) ^a	8,67	10,15
HR (95%-os CI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Bármely igazolt vérzés^c		
n	1865	2114
Eseményhányados (%/év) ^a	14,15	16,40
HR (95%-os CI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Rövidítések: ICH = intracranialis vérzés, HR = relatív hazard warfarinnal szemben, CI = konfidencia intervallum, CRNM = klinikailag releváns, nem major, n = vizsgálati alanyok száma, akiknél esemény fordult elő, N = vizsgálati alanyok száma a biztonságossági populációban.

^a Az eseményhányados (%/év) az események száma/vizsgálati alany-év expozíció képlettel kerül kiszámításra.

^b ICH közé tartozik az elsődleges vérzéses stroke, a subarachnoidealis vérzés, az epi/subduralis vérzés és az ischaemiás stroke jelentős haemorrhagiás konverzióval. Az ICH szám tartalmaz minden, a megállapított cerebrovascularis és nem intracranialis vérzések elektronikus adatlap (eCRF) adatlapjain rögzített ICH-t, amelyet az értékelők igazoltak.

^c 'Bármely igazolt vérzés' kategóriájába tartozik minden, az értékelő által klinikailag nyilvánvalónak minősített vérzés.

Megjegyzés: egy vizsgálati alany több alkategóriában is szerepelhet, ha abba a kategóriába tartozó esemény fordult nála elő. Minden kategória első eseménye szerepel az elemzésben.

A 7., 8. és 9. táblázatok mutatják be a major vérzés, halálos kimenetelű vérzés és intracranialis vérzés előfordulását CrCl kategóriák szerint az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálat NVAF-ban szenvedő betegei esetében. A CrCl növekedésével mindkét kezelési csoportban csökkent az események gyakorisága.

7. táblázat: Major vérzéssel járó esetek száma CrCl kategóriák szerint az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban, a kezelés alatti időszakra vonatkozó biztonságossági elemzés^a

CrCl alcsoport (ml/perc)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95%-os CI)
	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	
≥ 30 - ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 - ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 - ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 - ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 - ≤ 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)

8. táblázat: Halálos kimenetelű vérzéssel járó esetek száma CrCl kategóriák szerint az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban, a kezelés alatti időszakra vonatkozó biztonságossági elemzés^a

CrCl alcsoport (ml/perc)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95%-os CI)
	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	
≥ 30 - ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 - ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 - ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 - ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 - ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

9. táblázat: Intracranialis vérzés eseteinek száma CrCl kategóriák szerint az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban, a kezelés alatti időszakra vonatkozó biztonságossági elemzés^a

CrCl alcsoport (ml/perc)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95%-os CI)
	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	n	Esemény-szám	Esemény-hányados (%/év)	
≥ 30 - ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 - ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 - ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 - ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 - ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Rövidítések: N = vizsgálati alanyok száma az mITT-populációban a teljes vizsgálati időszak alatt, mITT = kezelésbe bevont, módosított; n = betegek száma az alcsoportban; HR = relatív hazard warfarinnal szemben; CI = konfidencia intervallum

*HR-t nem számítottak, ha az eseményszám 5 alatti volt egy kezelési csoportban.

^a A kezelés alatti időszak: a vizsgálati készítmény első adagjától az utolsó adagig eltelt idő plusz 3 nap.

Alcsoport analízisekben a 60 mg-os kezelési csoport azon vizsgálati alanyainál, akiknél az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban 60 kg vagy annál alacsonyabb testtömeg, közepes fokú vesekárosodás vagy P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása miatt az adagot 30 mg-ra csökkentették, a 30 mg-os csökkentett edoxabán adagot szedő betegek közül 104-nél (3,05% évente), a csökkentett adagú warfarint szedők közül 166-nál (4,85% évente) fordult elő major vérzéses esemény [HR (95%-os CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

Az ENGAGE-AF-TIMI 48 vizsgálatban az összesített klinikai kimenetel (első stroke, SEE, major vérzés és bármely eredetű halálozás; mITT populáció, a vizsgálat teljes időtartama) jelentős javulást mutatott az edoxabán javára, amikor a 60 mg-os edoxabán-csoportot warfarinnal hasonlították össze (HR (95%-os CI): 0,89 (0,83; 0,96) $p = 0,0024$).

DVT kezelése, PE kezelése és ismétlődő DVT és PE (VTE) megelőzése

Az edoxabán vénás thromboembolia (VTE) klinikai programot arra tervezték, hogy kimutassa az edoxabán hatásosságát és biztonságosságát DVT és PE kezelésében, illetve az ismétlődő DVT és PE megelőzésében.

A pivotális Hokusai-VTE vizsgálatban 8292 vizsgálati alanyt randomizáltak kezdeti heparin-kezelésre (enoxaparinra vagy nem frakcionált heparinra), amelyet napi egyszer 60 mg edoxabán vagy komparátor kezelés követett. A komparátor karon a vizsgálati alanyok egyszerre kaptak kezdeti heparin-kezelést és warfarint 2,0 és 3,0 közötti INR-értékre titrálva, ezután csak warfarint kaptak. A kezelés időtartama 3 és 12 hónap között volt, a vizsgálóorvos elbírálásának megfelelően, amelyet a beteg klinikai jellemzői alapján állapított meg.

Az edoxabánnal kezelt betegek többsége fehér bőrű (69,6%) és ázsiai (21,0%) volt, 3,8%-uk volt fekete bőrű, és 5,3%-ukat egyéb rasszhoz tartozóként kategorizálták.

A kezelés időtartama legalább 3 hónap volt 3718 (91,6%), edoxabánt kapó vizsgálati alany esetében, szemben 3727 (91,4%), warfarint kapó alannyal, illetve legalább 6 hónap volt 3495 (86,1%) edoxabánt kapó vizsgálati alany esetében, szemben 3491 (85,6%) warfarin alannyal, valamint legalább 12 hónap volt 1643 (40,5%), edoxabánt kapó vizsgálati alany esetében, szemben 1659 (40,4%), warfarint kapó vizsgálati alannyal.

Az elsődleges hatásossági végpont a tünetekkel járó VTE ismétlődése volt, amelyet az ismétlődő, tünetekkel járó DVT, a nem halálos, tünetekkel járó PE és a halálos kimenetelű PE alkotta összetett végpontként definiáltak a 12 hónapos vizsgálati időszak alatt. Másodlagos hatásossági összetett végpont volt az ismétlődő VTE klinikai kimenetele és az összmortalitás.

Napi egyszer 30 mg edoxabánt alkalmaztak azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknél az alábbi klinikai jellemzők közül egy vagy több előfordult: közepes fokú vesekárosodás (CrCl 30-50 ml/perc), testtömeg ≤ 60 kg, bizonyos P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása.

A Hokusai-VTE vizsgálatban (10. táblázat) az edoxabán nem bizonyult rosszabbnak a warfarinnál az elsődleges hatásossági végpontot, az ismétlődő VTE-t tekintve, amely az edoxabán-csoportban 4118 vizsgálati alany közül 130-nál fordult elő (3,2%), szemben a warfarin-csoporttal, ahol 4122 vizsgálati alany közül 146-nál fordult elő (3,5%) [HR (95%-os CI): 0,89 (0,70; 1,13); non-inferioritási $p < 0,0001$]. A warfarin-csoportban a medián TTR (INR 2,0 és 3,0 között) 65,6% volt. A PE-ban szenvedő vizsgálati alanyok (DVT-vel vagy anélkül) közül 47 edoxabánt (2,8%) és 65 warfarint kapó vizsgálati alannál (3,9%) fordult elő ismétlődő VTE [HR (95%-os CI): 0,73 (0,50; 1,06)].

10. táblázat: Hokusai-VTE vizsgálat hatásossági eredményei – mITT populáció, teljes vizsgálati időszak

Elsődleges végpont	60 mg edoxabán (30 mg-os csökkentett dózis) (N = 4118)	Warfarin (N = 4122)	Edoxabán vs warfarin HR (95%-os CI) ^b p-érték
Összes vizsgálati alany ismétlődő, tünetekkel járó VTE-vel, ^c n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-érték < 0,0001 (non-inferioritási)
PE DVT-vel vagy anélkül	73 (1,8)	83 (2,0)	
Halálos PE vagy haláleset ahol a PE nem zárható ki	24 (0,6)	24 (0,6)	
Nem halálos PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Csak DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; DVT = mélyvénás thrombosis (deep venous thrombosis); mITT = kezelésbe bevont, módosított (modified intent-to-treat); HR = relatív hazard (hazard ratio); N = vizsgálati alanyok száma az mITT populációban; PE = pulmonalis embolia; VTE = vénás thromboemboliás események.

- ^a Az elsődleges hatásossági végpont a megállapított, tünetekkel járó, visszatérő VTE (vagyis a DVT-ből, nem halálos kimenetelű PE-ből és halálos kimenetelű PE-ből álló összetett végpont).
- ^b A HR, kétoldalas CI Cox-féle arányos regressziós hazard modellen alapul, amely kovariánsként magába foglalja a kezelést, valamint a következő randomizációs rétegzési tényezőket: fennálló diagnózis (PE DVT-sal vagy anélkül, csak DVT), kiindulási kockázati tényezők (átmeneti tényezők, összes egyéb) és 30 mg-os edoxabán/edoxabán placebo dózis alkalmazásának szükségessége a randomizáláskor (igen/nem).
- ^c Az előre meghatározott 1,5-es non-inferioritási küszöbre vonatkozó p-érték.

Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknél az adagot 30 mg-ra csökkentették (jellemzően alacsony testtömeg vagy vesefunkció miatt), 15 edoxabánt szedő (2,1%) és 22 warfarint szedő (3,1%) vizsgálati alanyánál fordult elő ismétlődő VTE [HR (95%-os CI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Az ismétlődő VTE és az összmortalitás másodlagos összetett végpont az edoxabán-csoportban 138 vizsgálati alanyánál (3,4%), a warfarin-csoportban 158 vizsgálati alanyánál (3,9%) fordult elő [HR (95%-os CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

A Hokusai-VTE vizsgálatban az összmortalitás (megállapított halálesetek) 136 volt (3,3%) a 60 mg edoxabánt (30 mg-os csökkentett adagot) szedő vizsgálati alanyok esetében, míg a warfarin esetében 130 (3,2%) volt.

PE-ban szenvedő vizsgálati alanyok egy előre meghatározott alcsoport analizisében 447 (30,6%) edoxabánnal, illetve 483 (32,2%) warfarinnal kezelt vizsgálati alanyánál igazolták PE és N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid (NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml előfordulását. Az elsődleges hatásossági végpont 14, edoxabánnal (3,1%), illetve 30, warfarinnal kezelt vizsgálati alanyánál (6,2%) fordult elő [HR (95%-os CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Az előre meghatározott fő alcsoportok (szükség szerinti adagsökkentéssel) biztonságossági eredményei – beleértve az életkort, testtömeget, nemet és vesefunkciót – összhangban voltak a vizsgálat során tanulmányozott összpopuláció elsődleges biztonságossági eredményeivel.

Az elsődleges biztonságossági végpont a klinikailag releváns vérzés (major vagy klinikailag releváns, nem major) volt.

A 11. táblázat összefoglalja a kezelési szakaszban végzett biztonságossági analízis során megállapított vérzéseményeket.

A klinikailag releváns vérzés (major vagy klinikailag releváns, nem major (CRNM) vérzések alkotta összetett végpont) elsődleges biztonságossági végpont tekintetében az edoxabán-csoportban jelentősen

csökkent a kockázat a warfarinhoz viszonyítva, mivel az edoxabán-csoportban 4118 vizsgálati alany közül 349-nél (8,5%), a warfarin-csoportban 4122 vizsgálati alany közül 423-nál (10,3%) fordult elő [HR (95%-os CI): 0,81 (0,71; 0,94); szuperioritási p = 0,004].

11. táblázat: Vérzéses események a Hokusai-VTE vizsgálatban – kezelés alatti időszak biztonságossági analízise^a

	60 mg edoxabán (30 mg-os csökkentett adag) (N = 4118)	Warfarin (N = 4122)
Klinikailag releváns vérzés (Major és CRNM),^b n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95%-os CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-érték	0,004 (szuperioritási próba)	
Major vérzés n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95%-os CI)	0,84 (0,59; 1,21)	
Végzetes ICH	0	6 (0,1)
Nem végzetes ICH	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM vérzés		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95%-os CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Összes vérzés		
n	895 (21,7)	1056 (25,6)
HR (95%-os CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Rövidítések: ICH = intracranialis vérzés, HR = relatív hazard warfarinnal szemben, CI = konfidencia intervallum, N = vizsgálati alanyok száma a biztonságossági populációban, n = események száma, CRNM = klinikailag releváns, nem major

^a Kezelés alatti időszak: a vizsgálati készítmény első adagjától az utolsó adagig eltelt idő plusz 3 nap.

^b Elsődleges biztonságossági végpont: klinikailag releváns vérzés (major és klinikailag releváns, nem major vérzések alkotta összetett végpont).

Alcsoport analízisekben azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknél az adagot 30 mg-ra csökkentették a Hokusai-VTE vizsgálatban 60 kg vagy annál alacsonyabb testtömeg, közepes fokú vesekárosodás vagy P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása miatt, a 30 mg-os csökkentett edoxabán adagot szedő betegek közül 58-nál (7,9%), a warfarint szedők közül 92-nél (12,8%) fordult elő major vérzéses vagy CRNM esemény [HR (95%): 0,62 (0,44, 0,86)].

A Hokusai-VTE vizsgálatban az összesített klinikai kimenetel (ismétlődő VTE, major vérzés és ösztörtalitás; MITT populáció, a vizsgálat teljes időtartama) HR-értéke 1,00 volt (0,85, 1,18) (95%-os CI), amikor az edoxabánt warfarinnal hasonlították össze.

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója NVAF-ban szenvedő, magas CrCl-ű (CrCl > 100 ml/perc) betegeknél

Elvégeztek egy specifikus, randomizált, kettős-vak vizsgálatot (E314) 607, NVAF-ban szenvedő, magas CrCl-ű (a Cockcroft-Gault-képlet alapján mérve CrCl > 100 ml/perc) betegnél, melynek elsődleges célja a naponta egyszer alkalmazott 60 mg edoxabán PK/PD paramétereinek értékelése volt 75 mg napi egyszeri alkalmazásával összevetve. Az elsődleges PK/PD végponton kívül a vizsgálatban a 12 hónapos kezelési szakasz során előfordult stroke és vérzés is klinikai végpontként szerepelt.

A magas CrCl-ű (> 100 ml/perc) alcsoportban a napi egyszeri 75 mg-os edoxabán-dózis a vártnak megfelelően kb. 25%-os növekedést eredményezett az expozícióban a napi egyszeri 60 mg-os edoxabán-dózishoz képest.

Az igazolt esetnek minősített, a biztonságosságot jelző eseményként stroke-ból/tranziens ischaemiás attackból (TIA)/szisztémás emboliás eseményből (SEE) álló összetett végpontot tapasztaló vizsgálati alanyok száma kevés volt; 2 stroke-os eset fordult elő a 60 mg-os edoxabán-csoportban (0,7%; 95%-os CI: 0,1-2,4%), és 3 stroke-os eset a 75 mg-os edoxabán csoportban (1%; 95%-os CI: 0,2-2,9%).

Major vérzésnek ítélt esemény 2 (0,7%; 95%-os CI: 0,1-2,4%) vizsgálati alanyánál fordult elő a 60 mg edoxabánnal kezelt csoportban, ezzel szemben 3 (1,0%; 95%-os CI: 0,2-2,9%) vizsgálati alanyánál a 75 mg edoxabánnal kezelt csoportban. A 60 mg-os edoxabán-csoportban észlelt 2 major vérzés közül az egyik kritikus területen/szervben (intraocularisan) lépett fel, míg a másik major vérzés intramuscularis vérzés volt. A 75 mg-os edoxabán-csoportban észlelt 3 major vérzés közül kettő kritikus területen/szervben (intracerebrálisan/1 végzetes kimenetelű volt) lépett fel, egy pedig felső gastrointestinalis (GI) vérzés volt (életveszélyes). Fellépett továbbá 9 (3%) klinikailag releváns nem major (CRNM) vérzés a 60 mg-os edoxabán-csoportban és 7 (2,3%) CRNM vérzés a 75 mg-os edoxabán-csoportban.

Az E314 klinikai vizsgálaton kívül végeztek egy prospektív, multinacionális, multicentrikus, forgalomba hozatal utáni obszervációs vizsgálatot is (ETNA-AF) 10 európai országban, amelybe 13 980 vizsgálati alanyt vontak be. Ebben a populációban 1826 vizsgálati alanyánál volt 100 ml/perc feletti a CrCl, és a betegek 60 mg edoxabánt kaptak az alkalmazási előírásban szereplő adagolási kritériumoknak megfelelően. Az ischaemiás stroke-ból, illetve szisztémás embóliából álló összetett végpont éves előfordulási gyakorisága 0,39%/év volt, major vérzés pedig 0,73%/év gyakorisággal lépett fel.

Az ENGAGE AF, az E314 és az ETNA-AF vizsgálatokból származó adatok összességét tekintve, a 60 mg edoxabánnal kezelt, NVAF-ban szenvedő, magas CrCl-ű betegeknél az ischaemiás stroke/szisztémás embólia várható éves előfordulási gyakorisága $\leq 1\%$. A NVAF-ban szenvedő, magas CrCl-ű (> 100 ml/perc) betegeknél a dózis 60 mg fölé történő emelése várhatóan nem biztosít további védelmet a stroke ellen, és a nemkívánatos események fokozott előfordulásával társulhat. Ennélfogva ezeknél a betegeknél az egyéni thromboemboliás kockázat és a vérzési kockázat gondos értékelése után a naponta egyszer 60 mg-os adagolás ajánlott (lásd 4.4 pont).

Cardioversión áteső betegek

Elvégeztek egy multicentrikus, prospektív, randomizált, nyílt elrendezésű, maszkolt végpont-értékelésű vizsgálatot (ENSURE-AF) 2199 (oralis antikoaguláns kezelésben korábban nem részesült, illetve korábban már kezelt), NVAF-ban szenvedő, cardioversióra előjegyzett vizsgálati alany randomizálásával a naponta egyszer alkalmazott 60 mg edoxabán és a 2,0-3,0 közötti terápiás INR-érték fenntartására beállított enoxaparin/warfarin (randomizálási arány 1:1) összehasonlítására, amelynek során warfarin mellett az átlagos TTR 70,8% volt. Összesen 2149 vizsgálati alanyt kezeltek edoxabánnal (N = 1067) vagy enoxaparin/warfarinnal (N = 1082). Az edoxabán kezelési csoportba tartozó vizsgálati alanyok naponta 30 mg-ot kaptak, amennyiben a következő klinikai tényezők közül egy vagy több fennállt: közepes fokú vesekárosodás (CrCl 30-50 ml/perc), alacsony testtömeg (≤ 60 kg) vagy specifikus P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása. Az edoxabán- és a warfarin-csoport betegeinek többségénél cardioversiót végeztek (az edoxabán-csoportban 83,7%-uknál, a warfarin-csoportban 78,9%-uknál) vagy spontán visszatért a sinus ritmusuk (az edoxabán-csoportban 6,6%-uknál, a warfarin-csoportban 8,6%-uknál). TEE-vezérelt (a kezelés megkezdésétől számított 3 napon belül) vagy hagyományos cardioversiót (legalább 21 napos előzetes kezelés) alkalmaztak. A cardioversiót követő 28 napon át folytatták a kezelést a vizsgálati alanyoknál.

Az összetett elsődleges hatásossági végpont a stroke-ból, SEE-ből, MI-ből és CV ösztörtalitásból állt. Összesen 5 esemény (0,5%, 95%-os CI: 0,15%-1,06%) lépett fel az edoxabán-csoportba tartozó

betegeknél (N = 1095) és 11 esemény (1,0%, 95%-os CI: 0,50%-1,78%) a warfarin-csoportban (N = 1104); esélyhányados (odds ratio, OR): 0,46 (95%-os CI: 0,12-1,43); ITT adatkészlet a teljes vizsgálati időszakban, melynek átlagos időtartama 66 nap.

Az összetett elsődleges biztonságossági végpont a major és CRNM vérzésből állt. Összesen 16 esemény (1,5%, 95%-os CI: 0,86%-2,42%) lépett fel az edoxabán-csoportba (N = 1067) tartozó betegeknel és 11 esemény (1,0%, 95%-os CI: 0-51%-1,81%) a warfarin-csoportban (N = 1082); OR: 1,48 (95%-os CI: 0,64-3,55); biztonságossági elemzési adatkészlet a kezelés alatti időszakban.

Ez a feltáró jellegű vizsgálat azt igazolta, hogy cardioversio végzésekor a major és CRNM vérzések, valamint a thromboembolia előfordulási gyakoriságai alacsonyak a két kezelési csoportban.

Gyermekek és serdülők

Az edoxabán biztonságosságát, hatásosságát, farmakokinetikáját és farmakodinamikáját két 3-as fázisú vizsgálatban, a Hokusai VTE PEDIATRICS és az ENNOBLE-ATE (lásd 4.2 pont) során vizsgálták születés és 18 éves kor közötti, VTE-ben és thromboticus események kockázatának kitett szívbetegségben szenvedő gyermek- és serdülőkorú alanyoknál (lásd 4.2 pont). A Hokusai VTE PEDIATRICS elnevezésű pivotális gyermekgyógyászati vizsgálatot az alábbiakban ismertetjük.

A pivotális vizsgálat (Hokusai VTE PEDIATRICS) egy 3-as fázisú, nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus, kontrolllos vizsgálat volt, amelynek célja az edoxabán farmakokinetikájának és farmakodinamikájának értékelése, valamint az edoxabán hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása a standard (kontrollcsoport) véralvadásgátló kezeléssel a születés és a 18 évesnél fiatalabb kor közötti, igazolt vénás thromboemboliában (VTE) szenvedő gyermekeknel.

Az elsődleges hatásossági végpont a tüneteket okozó recidív vénás thromboemboliás betegség, a VTE következtében bekövetkező halálozás, valamint a thromboticus terhelés változatlansága vagy kiterjedése által alkotott összetett végpont volt az első 3 hónapos időszak alatt (a kezelés tervezett időtartama 6–12 hét volt a születés és 6 hónaposnál fiatalabb kor közötti gyermekek esetében).

A Hokusai VTE PEDIATRICS vizsgálatban vizsgált edoxabán dózisokat életkor és testtömeg szerint állapították meg. A dóziscsökkentést a klinikai tényezők alapján javasolták, beleértve a vesefunkciót és a P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazását (12. táblázat).

12. táblázat: A Hokusai VTE PEDIATRICS vizsgálatban értékelt edoxaban dózisok

Életkor a beleegyezés időpontjában	Testtömeg	Dózis (tabletta) ^a	Dózis (szuszpenzió) ^a	Dóziscsökkenés ^b
12-<18 év	≥60 kg	60 mg	NA	45 mg
	≥30 és <60 kg	45 mg	NA	30 mg
	<5. korosztályi percentilis	30 mg	NA	NA
6-<12 év	<60 kg; mg/ttkg alapján adagolva	NA	1,2 mg/ttkg (maximum 45 mg)	0,8 mg/ttkg (maximum 45 mg)
2-<6 év	mg/ttkg alapján adagolva	NA	1,4 mg/ttkg (maximum 45 mg)	0,7 mg/ttkg (maximum 24 mg)
6 hónap-<2 év	mg/ttkg alapján adagolva	NA	1,5 mg/ttkg (maximum 45 mg)	0,75 mg/ttkg (maximum 24 mg)
>28 nap-<6 hónap	mg/ttkg alapján adagolva	NA	0,8 mg/ttkg (maximum 12 mg)	0,4 mg/ttkg (maximum 6 mg)
Születés (38. gesztációs hét)-≤28 nap	mg/ttkg alapján adagolva	NA	0,4 mg/ttkg (maximum 6 mg)	0,4 mg/ttkg (maximum 6 mg)

NA = nem értelmezhető

^a Az alanyokat arra utasították, hogy az edoxabánt (tabletta vagy granulátum) naponta egyszer, minden nap ugyanabban az időben, szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül vegyék be. A tablettákat egy pohár vízzel kellett lenyelni.

^b klinikai tényezők, beleértve a veseműködést (közepesen súlyos vesekárosodás becsült glomerulusfiltrációs rátával (eGFR) 10-20, 20-35, 30-50 ml/perc/1,73 m² a >4 és ≤8 hét, >8 hét és ≤2 év, >2 és ≤12 év életkorú betegeknél; eGFR 35-55 ml/perc/1,73 m² a >12 és <18 év közötti fiúknál; és eGFR 30-50 ml/perc/1,73 m² a >12 és <18 év közötti lányoknál), illetve P-gp inhibitorok (pl. ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol) egyidejű alkalmazása alapján.

A vizsgálatba összesen 290 alanyt randomizáltak: 147-et az edoxabán-csoportba és 143-at a standard ellátást kapó kontrollcsoportba, közülük 286-an (145 alany az edoxabán-csoportban és 141 alany a kontrollcsoportban) bevett legalább egy adag vizsgálati készítményt (mITT). Az összes alany körülbelül fele férfi volt (52,4%), és a kezelt alanyok többsége fehérbőrű volt (177 [61,9%] alany). Az átlagos testtömeg 45,35 kg, az átlagos BMI pedig 20,4 kg/m² volt. Összesen 167 (58,4%) alany tartozott a 12 és < 18 év közötti kohorszba, 44 (15,4%) alany a 6 és < 12 év közötti kohorszba, 31 (10,8%) alany a 2 és < 6 év közötti kohorszba, 28 (9,8%) alany a 6 hónap és < 2 év közötti kohorszba, és 16 (5,6%) alany a 0 és < 6 hónap közötti kohorszba. Összesen 28 (19,3%) gyermeknek és serdülőnek az edoxabán-csoportban és 31 (22,0%) gyermeknek és serdülőnek a kontrollcsoportban szerepelt daganatos megbetegedés a kórtörténetében. Az indexesemény típusa az edoxabán-csoport 145 betege közül 125 (86,2%) esetben és a kontrollcsoport 141 betege közül 121 (85,8%) esetben volt DVT, PE-vel vagy anélkül, míg a fennmaradó esetekben, az edoxabán-csoportban 20 (13,8%) és a kontrollcsoportban 20 (14,2%) esetben volt DVT nélküli PE. A DVT leggyakrabban az alsó végtagokon (50 [34,5%]) eset az edoxabán- és 44 [31,2%] a kontrollcsoportban), a felső végtagokon (22 [15,2%] vs. 24 [17,0%]) és az agyi vénás sinusban (27 [18,6%] vs. 21 [14,9%]) alakult ki.

A HR az edoxabán csoportban a standard ellátást kapó kontrollcsoporthoz képest 1,01 volt (95%-os CI: 0,59–1,72). A 95%-os CI felső határa (1,72) meghaladta az előre meghatározott 1,5 értékű non inferioritási határértéket, ezért az edoxabán standard ellátáshoz viszonyított non inferioritását nem sikerült igazolni (lásd 13. táblázat).

13. táblázat: Megállapított összetett elsődleges hatásossági végpont – Fő kezelési szakasz (mITT elemzési adatkészlet)

	Edoxabán (N = 145)	Standard ellátás (N = 141)
Eseményeket tapasztaló alanyok (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Tünetekkel járó, recidív VTE (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
PE DTV-vel vagy anélkül (n, %)	0	1 (0,7)
Halálos kimenetelű PE (n, %)	0	0
Nem halálos kimenetelű PE (n, %)	0	1 (0,7)
Csak DVT (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Halálos kimenetelű DVT (n, %)	0	0
Nem halálos kimenetelű DVT (n, %)	4 (2,8)	0
Megmagyarázhatatlan halálozás, amelynél nem zárható ki a VTE (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
A thromboticus teher változatlan vagy kiterjedt a képalkotás alapján (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Relatív hazard ^a	1,01	-
2 oldalas 95%-os CI a relatív hazardhoz	(0,59; 1,72)	-

CI = konfidencia intervallum; DVT = mélyvénás thrombosis (deep venous thrombosis); mITT = kezelésbe bevont, módosított (modified intent to treat); PE = pulmonalis embolia; VTE = vénás thromboemboliás események.

^a Edoxabán és standard ellátás közötti relatív hazard

Megjegyzés: A megállapított összetett elsődleges hatásossági végpont összetevői: tüneteket okozó recidív VTE, a VTE miatti halálozás, valamint a thromboticus terhelés, képalkotó vizsgálat alapján meghatározott változatlansága vagy kiterjedése.

Megjegyzés: Meghatározás szerint a fő kezelési szakasz a randomizálástól a 3. havi vizitig + 3 nap tart.

Az elsődleges biztonságossági végpont a fő kezelési időszak (3 hónap + 3 nap) alatt bekövetkezett súlyos és CRNM vérzéses események kombinációja volt.

A biztonságossági eredmények hasonlóak voltak az edoxabán- és a standard ellátást kapó kontrollcsoportban. Az edoxabán csoportban összesen 3 (2,1%), a kontrollcsoportban pedig 5 (3,5%) alanynál fordult elő legalább 1 megállapított, igazolt súlyos és CRNM vérzéses esemény a fő kezelési szakaszban és kezelés alatt [HR (95%-os CI): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az edoxabán felszívódás után 1-2 óra múlva éri el a csúcs plazmakoncentrációt az edoxabán tabletták, szájon át történő alkalmazása után. Az abszolút biohasznosulás körülbelül 62%. Az edoxabán tabletták étellel együtt történő bevétele a csúcsexpozíciót változó mértékben növeli, de elenyésző hatása van az összexpozícióra. Az ENGAGE AF-TIMI 48 és a Hokusai-VTE vizsgálatokban, valamint gyermekgyógyászati hatásossági és biztonságossági vizsgálatokban az edoxabánt étellel és étel nélkül is alkalmazták. Az edoxabán 6,0-os vagy magasabb pH-n rosszul oldódik. Protonpumpa-gátlókkal való együttadásnak nem volt jelentős hatása az edoxabán expozíciójára.

Egy vizsgálatban, amelybe 30 egészséges egyént vontak be, a porrá tört, almapürebe kevert és szájon át alkalmazott, illetve a vízben szuszpendált és nasogastricus szondán keresztül alkalmazott 60 mg edoxabánnak mind az átlagos AUC-, mind az átlagos C_{max} -értéke bioekvivalens volt az ép tablettáéval. Tekintettel az edoxabán kiszámítható, dózisarányos farmakokinetikai profiljára, a vizsgálatból származó biohasznosulási eredmények nagy valószínűséggel az edoxabán alacsonyabb dózisaire is alkalmazhatóak.

Eloszlás

Az eloszlás kétfázisú. Az eloszlási térfogat átlaga (SD) 107 (19,9) l.

Az *in vitro* plazma fehérjekötődés körülbelül 55%. Napi egyszeri alkalmazás esetén az edoxabán nem kumulálódik (akkumulációs arány 1,14). A dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk 3 napon belül alakulnak ki.

Biotranszformáció

A plazmában a változatlan edoxabán a meghatározó forma. Az edoxabán (a karboxilészteráz 1 által mediált) hidrolízis, konjugáció vagy CYP3A4/5 általi oxidáció (< 10%) útján metabolizálódik. Az edoxabánnak három aktív metabolitja van, a hidrolízis során keletkező fő metabolit (M-4) aktív, és egészséges vizsgálati alanyoknál az anyavegyület expozíciójának kevesebb mint 10%-át éri el. Az egyéb metabolitok expozíciója kevesebb mint 5%. Az edoxabán az efflux transzporter P-gp szubsztrátja, de nem szubsztrátja az uptake transzportereknek, mint amilyen a szerves anion polipeptid transzporter OATP1B1, a szerves anion transzporter OAT1 és OAT3, vagy a szerves kation transzporter OCT2. Aktív metabolitja az OATP1B1 szubsztrátja.

Elimináció

Egészséges vizsgálati alanyoknál a becsült totális clearance 22 ($\pm$ 3) l/óra, 50%-a a vesén keresztül ürül (11 l/óra). Az alkalmazott adag körülbelül 35%-a ürül a vesén keresztül. A fennmaradó clearance-ért a metabolizmus és a biliáris/emésztőrendszeri kiválasztás felelős. Szájon át történő alkalmazás esetén a $t_{1/2}$ 10-14 óra.

Linearitás/nonlinearitás

Az edoxabán 15 és 60 mg közötti adagok esetén egészséges vizsgálati alanyoknál megközelítőleg a dózissal arányos farmakokinetikát mutat.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A veseműködés és a testtömeg figyelembe vétele után az életkornak nem volt további, klinikailag jelentős befolyása az edoxabán farmakokinetikájára a NVAF pivotális 3-as fázisú vizsgálatának populációs farmakokinetikai analízise során (ENGAGE AF-TIMI 48).

Vesekárosodás

Enyhe ($CrCl > 50 - 80$ ml/perc), közepes fokú ($CrCl 30 - 50$ ml/perc) és súlyos fokú ($CrCl < 30$ ml/perc, de nem dializált) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a plazma AUC 32%, 74%, illetve 72%-kal emelkedett a normális veseműködésű betegekhez viszonyítva. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél megváltozik a metabolikus profil, és nagyobb mennyiségű aktív metabolit képződik.

Az edoxabán plazmakoncentrációja és az anti-Xa faktor aktivitás között lineáris összefüggés áll fenn a veseműködéstől függetlenül.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, peritoneális dialízissel kezelt betegeknél az összexpozíció 93%-kal magasabb volt, mint egészséges vizsgálati alanyoknál.

Populációs farmakokinetikai modellezés azt igazolja, hogy az expozíció körülbelül megduplázódik súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (CrCl 15 – 29 ml/perc) esetében a normális veseműködésű betegekhez viszonyítva.

Az alábbi, 14. táblázat mutatja be az edoxabán anti-Xa aktivitását CrCl kategóriák szerint az egyes javallatok esetében.

14. táblázat: Az edoxabán anti-Xa faktor aktivitása CrCl szerint

Edoxabán adag	CrCl (ml/perc)	Edoxabán anti-Xa faktor aktivitás az adag beadása után (NE/ml) ¹	Edoxabán anti-Xa faktor aktivitás az adag beadása előtt (NE/ml) ²
Medián [2,5-97,5%-os tartomány]			
Stroke és szisztémás embólia megelőzése: NVAf			
30 mg naponta egyszer	≥ 30-≤ 50	2,92 [0,33-5,88]	0,53 [0,11-2,06]
60 mg naponta egyszer*	> 50-≤ 70	4,52 [0,38-7,64]	0,83 [0,16-2,61]
	> 70-≤ 90	4,12 [0,19-7,55]	0,68 [0,05-2,33]
	> 90-≤ 110	3,82 [0,36-7,39]	0,60 [0,14-3,57]
	> 110-≤ 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]
DVT kezelése, PE kezelése és ismétlődő DVT és PE (VTE) megelőzése			
30 mg naponta egyszer	≥ 30-≤ 50	2,21 [0,14-4,47]	0,22 [0,00-1,09]
60 mg naponta egyszer*	> 50-≤ 70	3,42 [0,19-6,13]	0,34 [0,00-3,10]
	> 70-≤ 90	2,97 [0,24-5,82]	0,24 [0,00-1,77]
	> 90-≤ 110	2,82 [0,14-5,31]	0,20 [0,00-2,52]
	> 110-≤ 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]

*Alacsony, 60 kg alatti testtömeg vagy bizonyos P-gp-gátlók egyidejű alkalmazása esetén dózisszökkentés 30 mg-ra.

¹ Az adag beadása után megegyezik a C_{max}-értékkel (az adag beadása utáni mintákat az edoxabán alkalmazása után 1-3 órával vették le)

² Az adag beadása előtt megegyezik a C_{min}-értékkel

Bár az edoxabán-kezelés alatt nem szükséges a rutinszerű monitorozás, a véralvadásgátlásra gyakorolt hatás kalibrált kvantitatív anti-Xa teszttel becsülhető, ami bizonyos helyzetekben segíthet a klinikai döntésekben, pl. túlادagolás és sürgős műtét esetén (lásd még 4.4 pont).

4 órás hemodialízis kezelés kevesebb mint 9%-kal csökkentette az össz edoxabán expozíciót.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek az egészséges kontrollcsoporthoz hasonló farmakokinetikát és farmakodinámiát mutattak. Az edoxabánt nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Nemek közötti különbségek

A testtömeg figyelembe vétele után a nemi különbségnek nem volt klinikailag jelentős befolyása az edoxabán farmakokinetikájára a NVAF, 3-as fázisú vizsgálatának populációs farmakokinetikai analízise során (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnikai hovatartozás

Az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálat populációs farmakokinetikai analízise során a csúcs- és összexpozíció hasonló volt ázsiai és nem ázsiai betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Az edoxabán farmakokinetikáját 208 gyermekgyógyászati alanyánál értékelték 3 klinikai vizsgálatban (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE és egy egy dóziszú PK/PD vizsgálat) populációs farmakokinetikai (PopPK) modell segítségével. A Hokusai VTE PEDIATRICS és az ENNOBLE-ATE vizsgálatokba bevont 141 gyermek- és serdülőkorú beteg farmakokinetikai adatait a PopPK analízis tartalmazta. Az edoxabán-expozíció a gyermek- és serdülőkorú alanyoknál általában a felnőtt betegeknél megfigyelt expozíció tartományán belül esett, de a 12 és < 18 év közötti serdülőknél 20-30%-ban alacsonyabb volt az expozíció, mint az edoxabán 60 mg tablettát kapó felnőtteknél. A Hokusai VTE PEDIATRICS és az ENNOBLE-ATE vizsgálatokban az edoxabán minimális expozíciójának mértani átlaga a gyermekgyógyászati populációban 7,8 ng/ml volt a 0-6 hónapos betegeknél (n = 10), 8,6 ng/ml a 6 hónap és 2 év közötti betegeknél (n = 19), 7,4 ng/ml a 2-6 éveseknél (n = 37), 13,7 ng/ml a 6-12 éveseknél (n = 37) és 10,8 ng/ml a 12-18 éveseknél (n = 39).

Testtömeg

Az NVAF-ban szenvedő betegek részvételével végzett ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálat populációs farmakokinetikai analízise során az átlagosan alacsony testtömegű betegek (55 kg) esetében a C_{max} és az AUC 40%-os, illetve 13%-kal emelkedett az átlagosan magas testtömegű betegekhez (84 kg) viszonyítva. 3-as fázisú vizsgálatokban (NVAF és VTE javallatokban egyaránt) a 60 kg-os vagy az alatti testtömegű betegeknél az edoxabán adagját 50%-kal csökkentették, és hasonló hatásosságot, valamint kevesebb vérzést észleltek, mint a warfarinnal kezelt csoportban.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A PT, INR, aPTT és az anti-FXa lineárisan korrelál a felnőtteknél elért edoxabán koncentrációkkal. A születés és 18 éves kor közötti gyermek- és serdülőkorú betegeknél lineáris korrelációt figyeltek meg az anti-FXa aktivitás és az edoxabán plazmakoncentrációja között. Összességében a PK-PD összefüggések hasonlóak voltak a születés és 18 éves kor közötti gyermek- és serdülőkorú betegek és a felnőtt VTE-betegek esetében. A PD variabilitása azonban jelentős bizonytalanságot eredményezett ennek a kapcsolatnak az értékelésében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogénitási vagy fototoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reproduktív toxikológia

Az edoxabán nagyobb dózisokban patkányoknál és nyulaknál hüvelyi vérzést okozott, de nem befolyásolta a felnőtt patkányok reprodukív teljesítményét.

Patkányoknál nem észleltek a hím vagy nőstény termékenységre gyakorolt hatásokat.

Állatokkal végzett reprodukciós vizsgálatok során nyulaknál az epehólyag elváltozásainak fokozott gyakoriságát észlelték 200 mg/ttkg-os adagnál, amely a teljes testfelszín alapján, mg/m²-ben mérve a 60 mg/nap maximális javasolt humán adag (maximum recommended human dose – MRHD) megközelítőleg 65-szöröse. Patkányoknál 300 mg/ttkg/nap (ami az MRHD-nek körülbelül 49-szerese) adag alkalmazásakor, illetve nyulaknál 200 mg/ttkg/nap (ami az MRHD-nek körülbelül 65-szöröse) adag alkalmazásakor emelkedett a posztimplantációs vetélések száma.

Az edoxabán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Becsült környezeti kockázat

A hatóanyag, az edoxabán-tozilát a környezetben nem bomlik le (a megsemmisítésre vonatkozó útmutatást lásd 6.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mannit (E421)
hidegen duzzadó keményítő
kroszpovidon (E1202)
hidroxipropil-cellulóz (E463)
magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

hipromellóz (E464)
makrogol (8000)
titán-dioxid (E171)
talkum (E553b)
karnauba viasz

Lixiana 15 mg filmdoboz

sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

Lixiana 30 mg filmdoboz

vörös vas-oxid (E172)

Lixiana 60 mg filmdoboz

sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Lixiana 15 mg filmtabletta

PVC/alumínium buboréksomagolás 10 filmtablettát tartalmazó kartondobozban.

PVC/alumínium adagonként perforált buboréksomagolás 10 × 1 filmtablettát tartalmazó kartondobozban.

Lixiana 30 mg filmtabletta

PVC/alumínium buboréksomagolás 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmtablettát tartalmazó kartondobozban.

PVC/alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban 10 × 1, 50 × 1 és 100 × 1 filmtablettát tartalmazó kartondobozban.

90 filmtablettát tartalmazó HDPE tartály PP csavaros kupakkal.

Lixiana 60 mg filmtabletta

PVC/alumínium buboréksomagolás 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmtablettát tartalmazó dobozban.

PVC/alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban 10 × 1, 50 × 1 és 100 × 1 filmtablettát tartalmazó dobozban.

90 filmtablettát tartalmazó HDPE tartály PP csavaros kupakkal.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Lixiana 15 mg filmtabletta

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

Lixiana 30 mg filmtabletta

EU/1/15/993/002, EU/1/15/993/004-015, EU/1/15/993/029

Lixiana 60 mg filmtabletta

EU/1/15/993/003, EU/1/15/993/017-028, EU/1/15/993/030

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. június 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. február 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Lixiana egyes tagállamokban történő forgalomba hozatala előtt a MAH-nak egyeztetnie kell a nemzeti illetékes hatósággal (national competent authority, NCA) az oktatóprogram tartalmát és formáját, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módjait és a program minden egyéb aspektusát illetően.

Az oktatóprogram célja a súlyos vérzések és haemorrhagiák kockázatának csökkentése a Lixiana-val kezelt betegeknél a gyógyszert felíró orvosok figyelmének felhívása, valamint a megfelelő betegek kiválasztására, a helyes adagolásra és a kockázat kezelésére vonatkozó útmutató biztosítása útján. A program célja továbbá annak biztosítása, hogy azoknak az egészségügyi szakembereknek, akik fel fogják írni a Lixiana-t, tudomásuk legyen a betegkártyáról, és a kártyát minden Lixiana-val kezelt betegnek átadják, és minden beteggel áttanulmányozzák.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell róla, hogy az összes olyan tagállamban, amelyben forgalomba kerül a Lixiana, minden egészségügyi szakember, aki várhatóan alkalmazni fogja a Lixiana-t, megkapja a következő oktatóanyagot:

- Alkalmazási előírás (SmPC);
- Útmutató egészségügyi szakembereknek a gyógyszer felírásához;
- Betegkártya.

Az útmutató egészségügyi szakembereknek a gyógyszer felírásához a következő kulcsfontosságú elemeket kell, hogy tartalmazza:

- Megfelelő tájékoztatás a vérzés kockázatáról;
- A potenciálisan magasabb vérzési kockázatnak kitett populáció adatai;
- Ellenjavallatok;
- Dózismódosítási ajánlások a kockázatnak kitett populációkban, köztük a vese- vagy májkárosodásban szenvedő, alacsony testtömegű, és egyidejűleg bizonyos P-gp gátlókat alkalmazó betegeknél;
- Útmutató a Lixiana-kezelésre vagy Lixiana-kezelésről történő átállításhoz;
- Útmutató a műtétekkel vagy invazív beavatkozásokkal, illetve a kezelés átmeneti megszakításával kapcsolatban;
- A túlادagolási esetek és a haemorrhagia kezelése;
- Véralvadási tesztek alkalmazása és ezek értelmezése;
- Minden beteget el kell látni betegkártyával és tájékoztatni kell a következőkről:
 - A vérzés okozta jelek és tünetek, és hogy mikor kell egészségügyi szakemberhez fordulni;
 - A kezelésre vonatkozó utasítások betartásának fontossága;
 - A betegkártyát mindig maguknál kell tartaniuk;
 - Amennyiben bármilyen műtéti vagy invazív beavatkozásra szorulnak, akkor tájékoztatniuk kell az egészségügyi szakembereket arról, hogy Lixiana-t szednek.

A betegkártyának tartalmaznia kell a biztonságossággal kapcsolatos következő kulcsfontosságú üzeneteket:

- A vérzés okozta jelek és tünetek, és hogy mikor kell orvoshoz fordulni;
- A kezelésre vonatkozó utasítások betartásának fontossága;
- A betegkártyát mindig maguknál kell tartaniuk;
- Amennyiben bármilyen műtéti vagy invazív beavatkozásra szorulnak, akkor tájékoztatniuk kell az egészségügyi szakembereket arról, hogy Lixiana-t szednek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A 15 MG-OS HATÁSERŐSSÉG KÜLSŐ DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Lixiana 15 mg filmtabletta
edoxabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg edoxabán (tozilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

10 filmtabletta
10 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/993/001 10 filmtabletta
EU/1/15/993/016 10 × 1 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Lixiana 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

10 DARAB 15 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lixiana 15 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Daiichi-Sankyo (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**10 × 1 DARAB 15 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ, ADAGONKÉNT
PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lixiana 15 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Daiichi-Sankyo (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 30 MG-OS HATÁSERŐSSÉG KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lixiana 30 mg filmtabletta
edoxabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg edoxabán (tozilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
84 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta
100 filmtabletta
10 × 1 filmtabletta
50 × 1 filmtabletta
100 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Lixiana 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

10 DARAB 30 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lixiana 30 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Daiichi-Sankyo (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

14 DARAB 30 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lixiana 30 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Daiichi-Sankyo (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H., K., Sze., Csüt., P., Szo., Vas.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**10 × 1 DARAB 30 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ, ADAGONKÉNT
PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lixiana 30 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Daiichi-Sankyo (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 30 MG-OS HATÁSERŐSSÉG KÜLSŐ DOBOZA ÉS A HDPE TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lixiana 30 mg filmtabletta
edoxabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg edoxabán (tozilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/993/029 90 filmtabletta (HDPE tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. (csak a tartály címkéjén kell feltüntetni.)

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Lixiana 30 mg (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)

SN (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)

NN (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A 60 MG-OS HATÁSERŐSSÉG KÜLSŐ DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Lixiana 60 mg filmtabletta
edoxabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg edoxabán (tozilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
84 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta
100 filmtabletta
10 × 1 filmtabletta
50 × 1 filmtabletta
100 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Lixiana 60 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

10 DARAB 60 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lixiana 60 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Daiichi-Sankyo (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

14 DARAB 60 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lixiana 60 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Daiichi-Sankyo (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H., K., Sze., Csüt., P., Szo., Vas.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**10 × 1 DARAB 60 MG-OS FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ, ADAGONKÉNT
PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lixiana 60 mg filmtabletta
edoxabán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Daiichi-Sankyo (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 60 MG-OS HATÁSERŐSSÉG KÜLSŐ DOBOZA ÉS A HDPE TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lixiana 60 mg filmtabletta
edoxabán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg edoxabán (tozilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/993/030 90 filmtabletta (HDPE tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. (csak a tartály címkéjén kell feltüntetni.)

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Lixiana 60 mg (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)
SN (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)
NN (csak a külső dobozon kell feltüntetni, a tartály címkéjén nem kell feltüntetni)

BETEGKÁRTYA

BETEGKÁRTYA

Lixiana

filmtabletta

edoxabán

Kérjük, ezt a kártyát mindig tartsa magánál!

Bármilyen orvosi kezelés vagy beavatkozás előtt mutassa be azt az Önt kezelő egészségügyi szakembernek, gyógyszerészének, sebészének vagy fogorvosának.

INFORMÁCIÓK A BETEGRŐL

A beteg neve:

Születési dátuma:

Kérjük, sürgősségi esetben lépjen kapcsolatba a következő személlyel:

Név:

Telefonszám:

A KEZELÉSRE VONATKOZÓ INFORMÁCIÓK

(Az orvos tölti ki)

A Lixiana-t a következő napi egyszeri adagban írták fel: mg

Kezelés kezdete: / (éé/hh)

Vércsoport:

Egyéb gyógyszerek/betegségek:

INFORMÁCIÓK A GYÓGYSZERT FELÍRÓ ORVOSRÓL

Kérjük, további információkért vagy vészhelyzet esetén lépjen kapcsolatba a következő személlyel:

Az orvos neve:

Telefonszáma, praxis bélyegzője:

Az orvos aláírása:

EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ INFORMÁCIÓK

- A Lixiana egy szájon át alkalmazható, Xa faktort gátló véralvadásgátló.
- Amennyiben invazív beavatkozás szükséges, a Lixiana adását legalább 24 órával a beavatkozás előtt le kell állítani, és megfelelő elővigyázatossággal kell eljárni.

- A Lixiana fokozhatja a vérzés kockázatát. Klinikailag jelentős vérzés esetén azonnal hagyja abba a kezelést.
- A véralvadási tesztek paraméterei, például a nemzetközi normalizált arány (INR), a prothrombinidő (PT) és az aktivált parciális thromboplastinidő (aPTT) nem alkalmasak a Lixiana hatásának monitorozására. Ugyanakkor egy kalibrált anti-Xa faktor teszt segíthet adatot szolgáltatni a klinikai döntések meghozatalához.

További információkért kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást.

Daiichi Sankyo [LOGÓ]

TUDNIVALÓK A KEZELÉSÉRŐL

Önnnek Lixiana-t, egy véralvadásgátló gyógyszert írtak fel, ami hígítja a vért, és segít megelőzni a vérrögök kialakulását. Fontos, hogy pontosan a kezelőorvosa utasításainak megfelelően szedje a gyógyszert.

- Ha kihagyott egy adagot, azonnal vegye be, majd a következő naptól a megszokott módon folytassa a gyógyszer szedését. Ne vegye be egy napon a felírt adag kétszeresét!
- Ne kezdje meg semmilyen egyéb gyógyszer szedését (beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is), anélkül, hogy kezelőorvosával megbeszélte volna.
- Ne hagyja abba a Lixiana szedését anélkül, hogy azt kezelőorvosával megbeszélte volna, mert ez fokozhatja Önnél a vérrög kialakulásának kockázatát.
- Kérjük, olvassa el a betegájékoztatót, amely a Lixiana valamennyi dobozának belsejében megtalálható!

MIKOR KELL ORVOSHOZ FORDULNI?

VÉRZÉSVESZÉLY

Vérhígító gyógyszerek szedése – mint amilyen a Lixiana is – fokozhatja Önnél a vérzés kockázatát. Ezért fontos, hogy tisztában legyen a vérzés okozta lehetséges jelekkel és tünetekkel, és hogy **azonnal** beszéljen kezelőorvosával, ha a következők bármelyikét tapasztalja:

- Véraláfutás vagy bőr alatti bevérvés;
- Véres vizelet;
- Vér felköhögése;
- Vér vagy kávézacc-szerű hányadék;
- Hosszú ideig nem elállítható orrvérzés vagy vágott seb miatti vérzés;
- Szurokszínű széklet;
- Szédülés vagy hirtelen kialakuló fejfájás;
- Tisztázatlan eredetű fáradtság;
- Rendellenes hüvelyi vérzés, beleértve az erősebb vagy hosszán tartó menstruációt is.

Ha bármilyen szokatlan tünetet tapasztal, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Lixiana 15 mg filmdobéta
Lixiana 30 mg filmdobéta
Lixiana 60 mg filmdobéta
edoxabán

Mielőtt elkezdí szedni ezt a gyógyszerí, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatóí, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatóí, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszerí az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményí másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lixiana és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lixiana szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Lixiana-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lixiana-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lixiana és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az edoxabán hatóanyagot tartalmazó Lixiana a véralvadásgátló gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez a gyógyszer az Xa faktor aktivitásának gátlásán keresztül segíti a vérrökgépződés megelőzését, ami a véralvadási folyamat egy fontos alkotóeleme.

A Lixiana-t felnőtteknél alkalmazzák:

- **Agyi vérrökgépződés (sztrók) és egyéb vérerekben történő vérrökgépződés megelőzésére**, ha Ön nem billentyű eredetű pitvarfibrillációnak nevezett szívritmuszavarban szenved, és legalább egy további kockázati tényező – például szívelégtelenség, korábbi szélütés (sztrók) vagy magas vérnyomás – fennáll Önnél.
- **A láb vénáiban (mélyvénás trombózis) és a tüdő ereiben (tüdőembólia) keletkező vérrögek kezelésére, és a vérrögek ismételt kialakulásának megelőzésére** a láb és/vagy a tüdő ereiben.

2. Tudnivalók a Lixiana szedése előtt

Ne szedje a Lixiana-t:

- ha allergiás az edoxabánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha jelenleg vérzés áll fenn Önnél;
- ha Önnek olyan betegsége vagy állapota van, amely fokozza a súlyos vérzés kockázatát (például gyomorfekély, agysérülés vagy agyvérzés, illetve a közelmúltban lezajlott agy- vagy szemműtét);
- ha Ön egyéb véralvadásgátló gyógyszerí kap (például warfarin, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán vagy heparin), kivéve akkor, amikor véralvadásgátló kezelést vált, vagy egy vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ezen a kanülon keresztül, hogy az átjárható maradjon;
- ha Ön májbetegségben szenved, ami fokozott vérzési kockázathoz vezet;
- ha nem beállított magas vérnyomása van;
- ha Ön terhes vagy szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Lixiana szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha fokozott Önnél a vérzés veszélye, ami például akkor fordulhat elő, ha Ön az alábbi betegségek bármelyikében szenved:
 - súlyos vesebetegsége van vagy ha művesekezelésben részesül;
 - súlyos májbetegsége van;
 - véralvadási zavarok esetén;
 - a szemfenéken található erek rendellenessége esetén (retinopátia);
 - közelmúltban lezajlott agyvérzés (koponyán belül vagy az agyban);
 - az agy vagy a gerincoszlop ereinek rendellenessége esetén;
- ha mechanikus műbillentyűje van.

A Lixiana 15 mg kizárólag a Lixiana 30 mg készítményről K-vitamin antagonistára (például warfarinra) történő átálláskor alkalmazható (lásd 3. pont: Hogyan kell szedni a Lixiana-t?).

Az Lixiana fokozott elővigyázatossággal alkalmazható,

- ha Önnek tudomása van arról, hogy az antifoszfolipid szindróma elnevezésű betegségben szenved (az immunrendszer rendellenessége, amely a vérrögök magasabb kockázatát eredményezi), tájékoztassa kezelőorvosát, aki eldönti, hogy szükség van-e a kezelés módosítására.

Ha műtéten kell átesnie,

- nagyon fontos, hogy a Lixiana-t a műtét előtt és után pontosan azokban az időpontokban vegye be, amikor azt a kezelőorvos Önnek előírta. Ha lehetséges, a Lixiana adását legalább 24 órával a műtét előtt le kell állítani. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mikor kezdheti el újra szedni a Lixiana-t.
Vészhelyzet esetén kezelőorvosa meghatározza a Lixiana-val kapcsolatban indokolt teendőket.

Gyermekek és serdülők

A Lixiana gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Lixiana

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- gombás fertőzések kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (például ketokonazol);
- szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek (például dronedaron, kinidin, verapamil);
- véralvadást csökkentő egyéb gyógyszerek (például heparin, klopidoogrel vagy K-vitamin-antagonista szerek, mint a warfarin, acenokumarol, fenpropakumon vagy dabigatrán, rivaroxabán, apixabán);
- antibiotikumok (például eritromicin, klaritromicin);
- a szervátültetést követő szervkilöködés megakadályozására szolgáló gyógyszerek (például ciklosporin);
- gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító gyógyszerek (például naproxén vagy acetilszalicilsav);
- szelektív szerotonin-visszavétel-gátlóknak vagy szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlóknak nevezett antidepresszáns gyógyszerek.

Ha a fentiek közül bármelyik érvényes az Ön esetében, szóljon kezelőorvosának a Lixiana szedésének megkezdése előtt, mert ezek a gyógyszerek fokozhatják a Lixiana hatását és a nem

kíváncsi vérzés kockázatát. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt a Lixiana-val, és hogy megfigyelés alatt kell-e tartani Önt.

Ha az alábbiak bármelyikét szedi:

- néhány, az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer (például fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál);
- közönséges orbáncfű, ami szorongás és enyhe depresszió kezelésére használt gyógynövény-készítmény;
- rifampicin, ami egy antibiotikum.

Ha a fentiek közül bármelyik érvényes az Ön esetében, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni a Lixiana-t, mert a Lixiana hatása csökkenhet. Kezelőorvosa dönti el, hogy kezeli-e Önt a Lixiana-val, és hogy megfigyelés alatt kell-e tartani Önt.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Lixiana-t, ha Ön terhes vagy szoptat. Ha fennáll a teherbeesés lehetősége, használjon megbízható fogamzásgátló módszert a Lixiana szedése alatt. Ha Ön teherbe esik, miközben a Lixiana-t szedi, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát, aki dönteni fog a kezelés további menetéről

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lixiana nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell szedni a Lixiana-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer egy **60 mg-os** tabletta.

- **ha vesekárosodásban szenved,** az adagot kezelőorvosa napi egyszer egy **30 mg-os** tablettára csökkentheti,
- **ha testtömege 60 kg vagy ennél alacsonyabb,** az ajánlott adag egy **30 mg-os** tabletta naponta egyszer,
- **ha kezelőorvosa úgynevezett P-gp gátló gyógyszereket írt fel önnek:** ilyen például a ciklosporin, a dronedaron, az eritromicin vagy a ketokonazol, az ajánlott adag egy **30 mg-os** tabletta naponta egyszer.

Hogyan kell bevenni a tablettát?

A tablettát lehetőleg vízzel vegye be.

A Lixiana bevehető étkezések közben vagy étkezések között is.

Ha nehézséget okoz a tabletta egészben történő lenyelése, beszéljen kezelőorvosával a Lixiana bevitelének egyéb lehetőségeiről. A tabletta porrá törhető, és vízbe vagy almapürébe keverhető közvetlenül a bevétele előtt. Szükség esetén kezelőorvosa porrá törve is be tudja adni Önnek a Lixiana tablettát orron keresztül (orrszonda) vagy a gyomorba vezetett csövön (gyomorszondán) keresztül.

Lehet, hogy kezelőorvosa az alábbiak szerint megváltoztatja a véralvadásgátlóval történő kezelést:

A K-vitamin-antagonista tartalmú véralvadásgátló kezelésről (például warfarin) történő átállás Lixiana-ra

Hagyja abba a K-vitamin-antagonista tartalmú gyógyszer (például warfarin) szedését. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell majd végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell elkezdenie szedni a Lixiana-t.

A nem K-vitamin-antagonista tartalmú, szájon át szedett véralvadásgátló kezelésről (dabigatrán, rivaroxabán vagy apixabán) történő átállás Lixiana-ra

Hagyja abba az előző gyógyszerek (dabigatrán, rivaroxabán vagy apixabán) szedését, majd a következő esedékes adag időpontjában vegye be a Lixiana-t.

Átállás nem a gyomor-bélrendszeren keresztül adott (parenterális, injekciós) véralvadásgátló gyógyszerről (például heparin) Lixiana-ra

Hagyja abba a véralvadásgátló gyógyszer (például heparin) szedését, majd a véralvadásgátló következő tervezett adagjának időpontjában vegye be a Lixiana-t.

Átállás Lixiana-ról K-vitamin-antagonistákra (például warfarin)

Ha ön jelenleg 60 mg Lixiana-t szed:

Kezelőorvosa naponta egyszer egy 30 mg-os tablettára fogja csökkenteni az Ön Lixiana adagját, és egy K-vitamin antagonistát (például warfarint) kell mellette szednie. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell majd végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell abbahagynia a Lixiana szedését.

Ha ön jelenleg 30 mg (csökkentett adagú) Lixiana-t szed:

Kezelőorvosa naponta egyszer egy 15 mg-os tablettára fogja csökkenteni az Ön Lixiana adagját, és egy K-vitamin antagonistát (például warfarint) kell mellette szednie. Kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell majd végeznie, és tájékoztatja Önt, mikor kell abbahagynia a Lixiana szedését.

Átállás Lixiana-ról nem K-vitamin-antagonista tartalmú, szájon át szedett véralvadásgátló (dabigatrán, rivaroxabán vagy apixabán) kezelésre

Hagyja abba a Lixiana szedését, és a Lixiana következő tervezett adagjának időpontjában kezdje el szedni a nem K-vitamin-antagonista véralvadásgátlót (dabigatrán, rivaroxabán vagy apixabán).

Átállás Lixiana-ról parenterális (injekciós) véralvadásgátlókra (például heparin)

Hagyja abba a Lixiana szedését, és a Lixiana következő tervezett adagjának időpontjában kezdje el alkalmazni az injekciós véralvadásgátlót (például heparin).

Kardioverzió (szívritmuszavar helyreállítása) áteső betegek:

Ha Önnél a kardioverzió nevű eljárást kell elvégezni szívritmuszavarának helyreállítására, akkor az agyban és a szervezet egyéb vérereiben a vérrögök kialakulásának megelőzése érdekében a kezelőorvosa által elmondott időpontokban szedje a Lixiana-t.

Ha az előírtnál több Lixiana-t vett be

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a szükségesnél több Lixiana tablettát vett be!

A szükségesnél több Lixiana alkalmazása fokozza a vérzés veszélyét.

Ha elfelejtette bevenni a Lixiana-t

Azonnal vegye be a kimaradt tablettát, majd a következő naptól folytassa a napi egyszeri tablettával az előírásnak megfelelően. Ne vegyen be kétszeres adagot aznap a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Lixiana szedését

Ne hagyja abba a Lixiana szedését anélkül, hogy előtte ezt kezelőorvosával megbeszélné, mert a Lixiana súlyos betegségek kezelésére és megelőzésre szolgál.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mint a hozzá hasonló többi gyógyszer (véralvadásgátló szerek), a Lixiana is okozhat vérzést, mely akár életveszélyes is lehet. Bizonyos esetekben a vérzés fennállása esetleg nem nyilvánvaló.

Azonnal forduljon orvoshoz minden szűnni nem akaró vérzés esetén vagy ha tartós vagy nagy mennyiségű vérzés jeleit tapasztalja (túlzott gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzanat).

A kezelőorvos dönthet a szoros ellenőrzés vagy a gyógyszerelés megváltoztatása mellett is.

A lehetséges mellékhatások összefoglaló felsorolása:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hasi fájdalom;
- laboratóriumi vizsgálattal kimutatott kóros májfunkciós értékek;
- bőr- vagy bőr alatti vérzés;
- vérszegénység (vörösvértestek alacsony száma);
- orrvérzés;
- hüvelyi vérzés;
- bőrkiütés;
- vérzés a bélrendszerben;
- vérzés a szájban és/vagy torokban;
- véres vizelet;
- sérülést (szúrást) követő vérzés;
- gyomorvérzés;
- szédülés;
- hányinger;
- fejfájás;
- viszketés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérzés a szemben;
- műtétet követő vérzés a műtégi sebből;
- köhögés után vér a köpetben;
- vérzés az agyban;
- egyéb típusú vérzések;
- a vérlemezék csökkent száma a vérben (ami befolyásolhatja a véralvadást);
- allergiás reakció;
- csalánkiütés.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérzés az izmokban;

- vérzés az ízületekben;
- vérzés a hasüregben;
- vérzés a szívben;
- vérzés a koponyán belül;
- sebészeti beavatkozást követően jelentkező vérzés;
- allergiás sokk;
- bármely testrész allergiás reakció okozta duzzanata.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- vérzés a vesében, esetenként vér jelenlétével a vizeletben, ami a vesék megfelelő működésre való képtelenségéhez vezet (antikoagulánsokkal összefüggő nefropátia).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lixiana-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lixiana?

- A készítmény hatóanyaga az edoxabán (tozilát formájában).

Lixiana 15 mg filmdoboz

Egy tableta 15 mg edoxabánt tartalmaz (tozilát formájában).

Lixiana 30 mg filmdoboz

Egy tableta 30 mg edoxabánt tartalmaz (tozilát formájában).

Lixiana 60 mg filmdoboz

Egy tableta 60 mg edoxabánt tartalmaz (tozilát formájában).

- Egyéb összetevők:

Lixiana 15 mg filmdoboz

Tablettamag: mannit (E421), hidegen duzzadó keményítő, kroszpovidon (E1202), hidroxipropilcellulóz (E463), magnézium-sztearát (E470b).

Filmbevonat: hipromellóz (E464), makrogol (8000), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), karnauba viasz, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172).

Lixiana 30 mg filmtabletta

Tablettamag: mannit (E421), hidegen duzzadó keményítő, kroszpovidon (E1202), hidroxipropilcellulóz (E463), magnézium-sztearát (E470b).

Filmbevonat: hipromellóz (E464), makrogol (8000), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), karnauba viasz, vörös vas-oxid (E172).

Lixiana 60 mg filmtabletta

Tablettamag: mannit (E421), hidegen duzzadó keményítő, kroszpovidon (E1202), hidroxipropilcellulóz (E463), magnézium-sztearát (E470b).

Filmbevonat: hipromellóz (E464), makrogol (8000), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), karnauba viasz, sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Lixiana külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Lixiana 15 mg filmtabletta narancssárga, kerek (6,7 mm átmérőjű), és egyik oldalán mélynyomású „DSC L15” jelzéssel van ellátva.

10 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban, dobozban, vagy 10 × 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolásban, dobozban kerül forgalomba.

A Lixiana 30 mg filmtabletta rózsaszínű, kerek (8,5 mm átmérőjű), és egyik oldalán mélynyomású „DSC L30” jelzéssel van ellátva.

10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 vagy 100 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban, dobozban, vagy 10 × 1, 50 × 1 vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolásban, dobozban vagy 90 filmtablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba.

A Lixiana 60 mg filmtabletta sárga, kerek (10,5 mm átmérőjű), és egyik oldalán mélynyomású „DSC L60” jelzéssel van ellátva.

10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 vagy 100 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban, dobozban, vagy 10 × 1, 50 × 1 vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolásban, dobozban vagy 90 filmtablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Németország

Gyártó

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 277 051 010

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf.: +45 4484 6800

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

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

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963

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

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60

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

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520

Κύπρος

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

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉΕΕΕ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.