

## Lixiana

R F

### Organon Sweden

Filmdragerad tablett 15 mg

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

Antitrombotiska medel, direktverkande faktor Xa-hämmare

### Aktiv substans:

Edoxaban

### ATC-kod:

B01AF03

Läkemedel från Organon Sweden omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Lixiana filmdragerad tablett 15 mg, 30 mg och 60 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 03/2021

## Indikationer

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

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

## Kontraindikationer

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

Kliniskt signifikant, aktiv blödning.

Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk.

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

Okontrollerad svår hypertoni.

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

Graviditet eller amning (se avsnitt Graviditet).

## Dosering

### Dosering

#### *Profylax av stroke och systemisk embolism*

Rekommenderad dos är 60 mg edoxaban en gång dagligen.

Långtidsbehandling med edoxaban hos patienter med NVAF rekommenderas.

*Behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE)* Rekommenderad dos är 60 mg edoxaban en gång dagligen efter initial användning av parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar (se avsnitt Farmakodynamik). Edoxaban och initialt parenteralt antikoagulantia ska inte administreras samtidigt.

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

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

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

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

Kortfattad doseringsguide		
Rekommenderad dos		60 mg edoxaban en gång dagligen
Dosrekommendation för patienter med en eller flera av följande kliniska faktorer:		

Nedsatt njurfunktion	<i>Måttligt eller svårt (CrCL 15-50 ml/min)</i>	30 mg edoxaban en gång dagligen
Låg kroppsvikt	<i>≤60 kg</i>	
P-gp-hämmare	<i>Ciklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol</i>	

#### Missad dos

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

#### Byte till och från edoxaban

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

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

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

Byte från edoxaban		
Från	Till	Rekommendation

Edoxaban	VKA	<p>Det finns risk för otillräcklig antikoagulation under övergången från edoxaban till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation bör säkerställas under varje övergång till alternativt antikoagulans.</p> <p><i>Oralt alternativ:</i> till patienter som för närvarande får en dos på 60 mg ges en dos av edoxaban på 30 mg en gång dagligen tillsammans med en lämplig VKA-dos.</p> <p>Till patienter som för närvarande får en dos på 30 mg (för en eller flera av följande kliniska faktorer: måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (CrCl 15-50 ml/min), låg kroppsvikt eller användning tillsammans med vissa P-gp-hämmare) ges en dos av edoxaban på 15 mg en gång dagligen tillsammans med en lämplig VKA-dos.</p> <p>Patienter ska inte ta en bolusdos av VKA. För att snabbt uppnå en stabil INR på 2 till 3 rekommenderas att hänsyn tas till underhållsdosen av VKA och om patienten tidigare tagit en VKA eller att en giltig INR-driven behandlingsalgoritm med VKA används i enlighet med lokal praxis.</p> <p>När en INR på <math>\geq 2,0</math> har uppnåtts, ska behandling med edoxaban avbrytas. De flesta patienter (85 %) bör kunna uppnå en INR på <math>\geq 2,0</math> inom 14 dagar med samtidig administrering av edoxaban och VKA. Efter 14 dagar rekommenderas att administreringen av edoxaban avbryts och VKA fortsätter att titreras för att uppnå en INR mellan 2 och 3.</p>
----------	-----	--

		<p>Under de första 14 dagarna med samtidig behandling rekommenderas att INR mäts minst 3 gånger precis före intag av den dagliga dosen av edoxaban för att minimera påverkan av edoxaban på INR-mätningar. Samtidig behandling med edoxaban och VKA kan öka INR efter edoxabandosen med upp till 46 %.</p> <p><i>Parenteralt alternativ:</i> avbryt behandlingen med edoxaban och ge parenteralt antikoagulans och VKA vid tidpunkten för nästa planerade dos av edoxaban. När en stabil INR på <math>\geq 2,0</math> uppnåtts, ska behandlingen med parenteralt antikoagulans avbrytas och behandling med VKA fortsätta.</p>
Edoxaban	Andra orala antikoagulantia än VKA	Avbryt behandling med edoxaban och påbörja behandling med icke-VKA-antikoagulans vid tidpunkten för nästa planerade dos av edoxaban.
Edoxaban	Parenterala antikoagulantia	Dessa läkemedel ska inte ges samtidigt. Avbryt behandling med edoxaban och påbörja behandling med parenteralt antikoagulans vid tidpunkten för nästa planerade dos av edoxaban.

### **Särskilda populationer**

#### *Äldre population*

Inga dosjusteringar behövs (se avsnitt Farmakokinetik).

#### *Nedsatt njurfunktion:*

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

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

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

- För kreatinin i  $\mu\text{mol/l}$ :

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

- För kreatinin i  $\text{mg/dl}$ :

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

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

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

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

Hos patienter med terminal njursjukdom (ESRD) ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ) eller patienter som får dialys rekommenderas inte användning av edoxaban (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte edoxaban (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

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

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

#### *Kroppsvikt*

Hos patienter med en kroppsvikt på  $\leq 60 \text{ kg}$  är rekommenderad dos 30 mg edoxaban en gång dagligen (se avsnitt Farmakokinetik).

#### *Kön*

Inga dosjusteringar behövs (se avsnitt Farmakokinetik).

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

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

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

#### *Pediatrik population*

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

#### *Patienter som genomgår elkonvertering*

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

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

### **Administreringsätt**

För oral användning.

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

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

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

### **Varningar och försiktighet**

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

#### **Blödningsrisk**

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

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

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

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

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

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

## **Äldre**

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

## **Nedsatt njurfunktion**

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

Hos patienter med terminal njursjukdom eller patienter som får dialys rekommenderas inte Lixiana (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

### ***Njurfunktion vid NVAF***

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

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

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

## **Nedsatt leverfunktion**

Edoxaban rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

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

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

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



## **Utsättande på grund av kirurgi och andra åtgärder**

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

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

## **Interaktion med andra läkemedel som påverkar hemostas**

Samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostas kan öka risken för blödning. Dessa omfattar ASA, trombocyttaggregationshämmare (P2Y<sub>12</sub>-receptorhämmare), andra antitrombotiska medel, fibrinolytisk behandling, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och kronisk behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) (se avsnitt Interaktioner).

## **Hjärtklaffprotes och måttlig till svår mitralisstenos**

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

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

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

## **Patienter med en aktiv cancer**

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

## **Patienter med antifosfolipidsyndrom**

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

## **Laboratorieparametrar för koagulation**

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

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

## Interaktioner

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

### P-gp-hämmare

Edoxaban är substrat för effluxtransportören P-gp. I farmakokinetiska (PK) studier resulterade samtidig administrering av edoxaban och P-gp-hämmarna ciklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol, kinidin eller verapamil i ökade plasmakoncentrationer av edoxaban. Samtidig användning av edoxaban och ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol kräver dosreduktion till 30 mg en gång dagligen. Samtidig användning av edoxaban och kinidin, verapamil eller amiodaron kräver ingen dosreduktion baserat på kliniska data (se avsnitt Dosering).

Användning av edoxaban tillsammans med andra P-gp-hämmare inklusive humant immunbristvirus (HIV)-proteashämmare har inte studerats.

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

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

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

- kinidin: kinidin 300 mg en gång dagligen dag 1 och 4 och tre gånger dagligen dag 2 och 3, och en samtidig engångsdos av edoxaban på 60 mg dag 3, ökade AUC för edoxaban under 24 timmar med 77 % respektive  $C_{max}$  med 85 %.
- verapamil: verapamil 240 mg en gång dagligen i 11 dagar och en samtidig engångsdos av edoxaban på 60 mg dag 10 ökade AUC och  $C_{max}$  för edoxaban med cirka 53 %.

- amiodaron: samtidig administrering av amiodaron 400 mg en gång dagligen med edoxaban 60 mg en gång dagligen ökade AUC med 40 % och  $C_{max}$  med 66 %. Detta ansågs inte vara kliniskt signifikant. I studien ENGAGE AF-TIMI 48 av NVAF var effekt- och säkerhetsresultaten likartade hos försökspersoner med och utan samtidig användning av amiodaron.

### **P-gp-inducerare**

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

### **P-gp-substrat**

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

### **Antikoagulantia, trombocyttaggregationshämmare, NSAID och SSRI/SNRI**

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

ASA: samtidig administrering av ASA (100 mg eller 325 mg) och edoxaban ökade blödningstiden i förhållande till om något av läkemedlen gavs separat. Samtidig administrering av hög dos av ASA (325 mg) ökade  $C_{max}$  och AUC för edoxaban vid jämvikt med 35 % respektive 32 %. Samtidig kronisk användning av hög dos av ASA (325 mg) tillsammans med edoxaban rekommenderas inte. Samtidig administrering av högre doser än 100 mg acetylsalicylsyra ska endast ske under medicinsk övervakning.

I kliniska studier tilläts samtidig användning av ASA (låg dos  $\leq 100$  mg/dag), andra trombocyttaggregationshämmare och tienopyridiner, och resulterade i ungefär en fördubbling av större blödningar jämfört med utan samtidig användning, om än i en liknande utsträckning i edoxaban- och warfaringrupporna (se avsnitt Varningar och försiktighet). Samtidig administrering av låg dos av ASA ( $\leq 100$  mg) påverkade inte den maximala eller totala exponeringen för edoxaban varken efter en engångsdos eller vid jämvikt. Edoxaban kan administreras samtidigt som låg dos av ASA ( $\leq 100$  mg/dag).

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

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

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

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

### **Effekt av edoxaban på andra läkemedel**

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

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

## **Graviditet**

Kategori D.

### **Kvinnor i fertil ålder**

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

### **Graviditet**

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

## **Amning**

Grupp IVa.

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

## **Fertilitet**

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

## **Trafik**

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

## **Biverkningar**

### **Sammanfattning av säkerhetsprofilen**

Säkerhetsprofilen för edoxaban baseras på två fas 3-studier (21 105 patienter med NVAF och 8 292 patienter med VTE [DVT och LE]) och från erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

De vanligast rapporterade biverkningarna i samband med edoxabanbehandling är epistaxis (7,7 %), hematuri (6,9 %) och anemi (5,3 %).

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

### Tabell över biverkningar

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

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

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

Förhöjt bilirubin i blod	Vanliga
Förhöjt gammaglutamyltransferas	Vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod	Mindre vanliga
Förhöjt transaminas	Mindre vanliga
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mjukdelsblödning i hud	Vanliga
Utslag	Vanliga
Klåda	Vanliga
Urtikaria	Mindre vanliga
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Intramuskulär blödning (inget kompartmentsyndrom)	Sällsynta
Intraartikulär blödning	Sällsynta

<b>Njurar och urinvägar</b>	
Makroskopisk hematuri/uretral blödning	Vanliga
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vaginal blödning <sup>1</sup>	Vanliga
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Blödning på punktionsställe	Vanliga
<b>Undersökningar</b>	
Onormalt leverfunktionstest	Vanliga
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Blödning i operationsområdet	Mindre vanliga
Subduralblödning	Sällsynta
Blödning orsakad av åtgärd	Sällsynta

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

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Hemorragisk anemi*

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

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

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

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

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

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

### Åtgärder vid blödning

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

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

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

Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar. Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos edoxaban.

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

## Farmakodynamik

## Verkningsmekanism

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

## Farmakodynamiska effekter

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

### *Effekter av koagulationsmarkörer vid byte från rivaroxaban, dabigatran eller apixaban till edoxaban*

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

## Klinisk effekt och säkerhet

### *Förebyggande av stroke och systemisk embolism*

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

I den pivotala studien ENGAGE AF-TIMI 48 (en händelsestyrd, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie i fas 3 med dubbeldummy och parallella grupper) randomiserades 21 105 försökspersoner med en genomsnittlig poäng för kongestiv hjärtsvikt, hypertoni, ålder  $\geq 75$  år, diabetes mellitus, stroke ( $CHADS_2$ ) på 2,8 till antingen behandlingsgruppen som fick edoxaban 30 mg en gång dagligen eller behandlingsgruppen som fick edoxaban 60 mg en gång dagligen eller warfarin. Försökspersonerna i båda behandlingsgrupperna med edoxaban fick sin dos halverad om en eller flera av följande kliniska faktorer förekom: måttligt nedsatt njurfunktion ( $CrCl$  30-50 ml/min), låg kroppsvikt ( $\leq 60$  kg) eller samtidig användning av specifika P-gp-hämmare (verapamil, kinidin, dronedaron).

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



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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> Det två-sidiga p-värdet baseras på gränsen för icke-underlägsenhet på 1,38.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Överlägsenhetstester genomfördes på ITT under hela studieperioden.

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

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

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

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

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

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

Det primära säkerhetsmåttet var större blödning.

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

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

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

	Edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) (N=7 012)	Warfarin (N=7 012)
<b>Större blödning</b>		
n	418	524
Händelsefrekvens (%/år) <sup>a</sup>	2,75	3,43

HR (95 % KI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-värde	0,0009	
ICH <sup>b</sup>		
n	61	132
Händelsefrekvens (%/år) <sup>a</sup>	0,39	0,85
HR (95 % KI)	0,47 (0,34; 0,63)	
<b>Fatal blödning</b>		
n	32	59
Händelsefrekvens (%/år) <sup>a</sup>	0,21	0,38
HR (95 % KI)	0,55 (0,36; 0,84)	
<b>CRNM blödning</b>		
n	1 214	1 396
Händelsefrekvens (%/år) <sup>a</sup>	8,67	10,15
HR (95 % KI)	0,86 (0,80; 0,93)	
<b>Någon bekräftad blödning<sup>c</sup></b>		
n	1 865	2 114
Händelsefrekvens (%/år) <sup>a</sup>	14,15	16,40
HR (95 % KI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Förkortningar: ICH = intrakraniell blödning, HR = riskkvot jämfört med warfarin, KI = konfidensintervall, CRNM = kliniskt relevant icke-större, n = antal försökspersoner med händelser, N = antal försökspersoner i säkerhetspopulation.

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

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

<sup>c</sup> "Någon bekräftad blödning" inkluderar sådana som bedömaren definierar som kliniskt uppenbar.

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

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

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

CrCl- undergrupp (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N=7 012)			Warfarin (N=7 012)			HR (95 % KI)
	n	Antal händelser	Händelsefrekvens (%/år)	n	Antal händelser	Händelsefrekvens (%/år)	
	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	

≥ 30 till ≤ 50							0,75 (0,58; 0,98)
> 50 till ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 till ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 till ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 till ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44; 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29; 1,15)

Tabell 8: Antal fatala blödningshändelser per CrCl-kategori i ENGAGE AF-TIMI 48, säkerhetsanalys under behandling<sup>a</sup>

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

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

CrCl- undergrupp (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N=7 012)			Warfarin (N=7 012)			HR (95 % KI)
	n	Antal händelser	Händelse- frekvens (% /år )	n	Antal händelser	Händelse- frekvens (%/år)	
≥ 30 till ≤ 50	1 302	16	0,64	1 305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 till ≤ 70	2 093	19	0,42	2 106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
	1 661	17	0,44	1 703	35	0,89	

> 70 till ≤ 90							0,50 (0,28; 0,89)
> 90 till ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 till ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

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

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

<sup>a</sup>Under behandling: Tid från första till sista dos av studieläkemedlet plus 3 dagar.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> p-värdet gäller den förspecificerade gränsen för icke-underlägsenhet på 1,5.

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

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

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

I en förspecificerad undergruppsanalys av försökspersoner med LE identifierades 447 (30,6 %) och 483 (32,2 %) edoxaban- respektive warfarinbehandlade försökspersoner ha LE och N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid (NT-proBNP)  $\geq 500$  pg/ml. Primära effektresultat förekom hos 14 (3,1 %) och 30 (6,2 %) edoxaban- respektive warfarinbehandlade försökspersoner [HR (95 % KI): 0,50 (0,26; 0,94)].

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

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

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

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

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

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

Förkortningar: ICH = intrakraniell blödning, HR = riskkvot jämfört med warfarin; KI = konfidensintervall; N = antal försökspersoner i säkerhetspopulation; n = antal händelser; CRNM = kliniskt relevant icke-större

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



<sup>b</sup> Primärt säkerhetsmått: kliniskt relevant blödning (sammansatt effektmått bestående av större och kliniskt relevant icke-större blödning)

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Patienter som genomgår elkonvertering**

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

Det primära effektresultatet bestod av en sammansättning av alla fall av stroke, SEE, hjärtinfarkt och kardiovaskulär mortalitet. Totalt 5 (0,5 %, 95 % KI 0,15–1,06 %) händelser inträffade hos försökspersoner i edoxabangruppen (N = 1 095) och 11 (1,0 %, 95 % KI 0,50–1,78 %) händelser i warfaringruppen (N = 1 104), oddskvot (OR) 0,46 (95 % KI 0,12–1,43), ITT-analys för hela studieperioden med en medelvaraktighet på 66 dagar.

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

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

### **Pediatrisk population**

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

## **Farmakokinetik**

### **Absorption**

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

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

### **Distribution**

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

## Metabolism

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

## Eliminering

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

## Linjäritet/icke-linjäritet

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

## Särskilda populationer

### Äldre

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

### Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

Tabell 12 nedan visar anti-FXa-aktivitet per CrCl-kategori för edoxaban för varje indikation.

## Tabell 12: Anti-FXa-aktivitet för edoxaban per CrCl

Edoxabandos	CrCL (ml/min)	Anti-FXa-aktivitet för edoxaban efter dosering (IE/ml) <sup>1</sup>	Anti-FXa-aktivitet för edoxaban före dosering (IE/ml) <sup>2</sup>
Median [intervall 2,5-97,5 %]			
Förebyggande av stroke och systemisk embolism: NVAF			
30 mgen gång dagligen	≥ 30 till ≤ 50	2,92 [0,33-5,88]	0,53 [0,11-2,06]
60 mg en gång dagligen*	> 50 till ≤ 70	4,52 [0,38-7,64]	0,83 [0,16-2,61]
	> 70 till ≤ 90	4,12 [0,19-7,55]	0,68 [0,05-2,33]
	> 90 till ≤ 110	3,82 [0,36-7,39]	0,60 [0,14-3,57]
	> 110 till ≤ 130	3,16 [0,28-6,71]	0,41 [0,15-1,51]
	> 130	2,76 [0,12-6,10]	0,45 [0,00-3,10]
Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE (VTE)			
30 mg en gång dagligen	≥ 30 till ≤ 50	2,21 [0,14-4,47]	0,22 [0,00-1,09]
60 mg en gång dagligen*	> 50 till ≤ 70	3,42 [0,19-6,13]	0,34 [0,00-3,10]
	> 70 till ≤ 90	2,97 [0,24-5,82]	0,24 [0,00-1,77]
	> 90 till ≤ 110	2,82 [0,14-5,31]	0,20 [0,00-2,52]
	> 110 till ≤ 130	2,64 [0,13-5,57]	0,17 [0,00-1,86]
	> 130	2,39 [0,10-4,92]	0,13 [0,00-2,43]

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

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

<sup>2</sup> Före dosering motsvarar  $C_{\min}$

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

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

*Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Kön*

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

#### *Etniskt ursprung*

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

#### *Kroppsvikt*

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

#### **Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande**

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

## **Prekliniska uppgifter**

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

#### *Reproduktionstoxikologi*

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

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

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

Edoxaban utsöndras i mjölken hos lakterande råttor.

#### **Miljöriskbedömning**

Den aktiva substansen edoxabantosilat är långlivad i miljön (beträffande anvisningar för destruktion, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

## **Innehåll**

#### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

##### **Lixiana 15 mg filmdragerade tabletter**

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

### **Lixiana 30 mg filmdragerade tabletter**

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

### **Lixiana 60 mg filmdragerade tabletter**

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

### **Förteckning över hjälpämnen**

#### **Tablettkärna:**

Mannitol (E421)

Pregelatiniserad stärkelse

Krospovidon (E1202)

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Magnesiumstearat (E470b)

#### **Filmdragering:**

Hypromellos (E464)

Makrogol (8000)

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Karnaubavax

### **Lixiana 15 mg filmdragerade tabletter**

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

### **Lixiana 30 mg filmdragerade tabletter**

Röd järnoxid (E172)

### **Lixiana 60 mg filmdragerade tabletter**

Gul järnoxid (E172)

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

5 år

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Filmdragerad tablett 15 mg Orange, runda filmdragerade tabletter (6,7 mm i diameter) märkta med "DSC L15".*

10 tablett(er) blister, 247:81, F

*Filmdragerad tablett 30 mg Rosa, runda filmdragerade tabletter (8,5 mm i diameter) märkta med "DSC L30".*

30 tablett(er) blister, 653:97, F

100 tablett(er) blister, 2071:97, F

*Filmdragerad tablett 60 mg Gula, runda filmdragerade tabletter (10,5 mm i diameter) märkta med "DSC L60".*

30 tablett(er) blister, 653:97, F

100 tablett(er) blister, 2071:97, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 30 mg