

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lixiana 15 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 15 mg (jako edoxabani tosilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Oranžové potahované tablety kulatého tvaru (průměr 6,7 mm) s vyraženým označením „DSC L15“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory, jakými jsou kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA).

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence rekurentních DVT a PE u dospělých (u hemodynamicky nestabilních pacientů s PE viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie

Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg jednou denně.

Léčba edoxabanem u pacientů s NVAF má být dlouhodobá.

Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentních DVT a PE (VTE)

Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg jednou denně následující po zahájení léčby parenterálním antikoagulanciem podávaným po dobu nejméně 5 dnů (viz bod 5.1). Edoxaban a iniciální parenterální antikoagulancium nemají být podávány současně.

Trvání terapie při léčbě DVT a PE (žilní tromboembolické příhody, VTE) a při prevenci rekurentní VTE má být upraveno individuálně po pečlivém vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4). Terapie trvajících krátkou dobu (nejméně 3 měsíce) má vycházet z přechodných rizikových faktorů (např. nedávného chirurgického zákroku, traumatu, imobilizace) a terapie trvajících delší dobu mají vycházet z trvalých rizikových faktorů nebo idiopatické DVT nebo PE.

Při NVAF a VTE je doporučená dávka 30 mg edoxabanu jednou denně u pacientů s jedním nebo více následujícími klinickými faktory:

- Středně závažná nebo závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCL) 15-50 ml/min)
- Nízká tělesná hmotnost ≤ 60 kg
- Souběžné užívání následujících inhibitorů P-glykoproteinu (P-gp): cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol.

Tabulka 1: Přehled dávkování při NVAF a VTE (DVT a PE)

Souhrnný průvodce dávkováním		
Doporučená dávka		60 mg jednou denně
Doporučené dávkování pro pacienty s jedním nebo více následujícími klinickými faktory:		
Porucha funkce ledvin	<i>Středně závažná nebo závažná (CrCL 15-50 ml/min)</i>	30 mg jednou denně
Nízká tělesná hmotnost	≤ 60 kg	
Inhibitory P-gp	<i>Cyklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol</i>	

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Lixiana, má se dávka užít okamžitě a pak se má pokračovat následující den užitím jedné dávky podle doporučení. Pacient nemá zdvojnásobovat předepsanou dávku ve stejný den, aby nahradil vynechanou dávku.

Přechod na přípravek Lixiana a z přípravku Lixiana

U pacientů s NVAF a VTE je důležitá nepřetržitá antikoagulační terapie. Mohou nastat situace, které vyžadují změnu antikoagulační terapie (tabulka 2).

Tabulka 2: Změna terapie

Přechod na přípravek Lixiana		
Z	Na	Doporučení
Antagonista vitamínu K	Lixiana	Ukončete podávání antagonisty vitamínu K a začněte podávat přípravek Lixiana, když mezinárodně normalizovaný poměr (INR) je $\leq 2,5$.
Jiná perorální antikoagulancia než antagonisty vitamínu K <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroxaban • apixaban 	Lixiana	Ukončete podávání dabigatranu, rivaroxabanu nebo apixabanu a v době, kdy měla být podána další dávka perorálního antikoagulancia, začněte podávat přípravek Lixiana (viz bod 5.1).
Parenterální antikoagulancia	Lixiana	Tyto léčivé přípravky se nemají podávat současně. Subkutánní antikoagulancia (tj. nízkomolekulární hepariny, fondaparinux): Ukončete subkutánní podávání antikoagulancia a v době, kdy měla být podána další dávka subkutánně podávaného antikoagulancia, začněte podávat přípravek Lixiana.
		Intravenózně podávaný nefracionovaný heparin (UFH): Přerušete infuzi a o 4 hodiny později začněte podávat přípravek Lixiana.

Přechod z přípravku Lixiana		
Z	Na	Doporučení
Lixiana	Antagonista vitamínu K	<p>Během přechodu z přípravku Lixiana na antagonistu vitamínu K existuje možnost nedostatečné antikoagulace. Během jakéhokoliv přechodu na alternativní antikoagulancium je třeba zajistit kontinuální adekvátní antikoagulaci.</p> <p><i>Perorální možnost:</i> Pacientům, kteří v současnosti užívají dávku 60 mg, podávejte přípravek Lixiana v dávce 30 mg jednou denně spolu s vhodnou dávkou antagonisty vitamínu K.</p> <p>Pacientům, kteří v současnosti užívají dávku 30 mg (z důvodu jednoho nebo více z následujících klinických faktorů: středně závažná až závažná porucha funkce ledvin (CrCL 15-50 ml/min), nízká tělesná hmotnost nebo použití s některými inhibitory P-gp), podávejte přípravek Lixiana v dávce 15 mg jednou denně spolu s vhodnou dávkou antagonisty vitamínu K.</p> <p>Pacienti nemají užívat úvodní dávku antagonisty vitamínu K za účelem rychlého dosažení stabilní hodnoty INR mezi 2 a 3. Doporučuje se vzít v úvahu udržovací dávku antagonisty vitamínu K a to, zda pacient dříve užíval antagonistu vitamínu K, nebo v souladu s místní praxí použít platný léčebný algoritmus pro antagonisty vitamínu K řízený INR.</p> <p>Jakmile je dosaženo stabilní hodnoty INR $\geq 2,0$, má se podávání přípravku Lixiana ukončit. U většiny pacientů (85 %) by mělo být možné dosáhnout INR $\geq 2,0$ v průběhu 14 dnů souběžného podávání přípravku Lixiana a antagonisty vitamínu K. Po 14 dnech se doporučuje podávání přípravku Lixiana ukončit a pokračovat v titrování dávky antagonisty vitamínu K do dosažení hodnoty INR mezi 2 a 3.</p> <p>V průběhu prvních 14 dnů souběžné léčby se doporučuje měřit INR minimálně 3krát těsně před užitím denní dávky přípravku Lixiana, aby se minimalizoval vliv přípravku Lixiana na hodnotu INR. Souběžné podávání přípravku Lixiana a antagonisty vitamínu K může zvýšit INR po podání přípravku Lixiana až o 46 %.</p> <p><i>Parenterální možnost:</i> Ukončete podávání přípravku Lixiana a v době, kdy měla být podána další dávka přípravku Lixiana, podejte parenterální antikoagulancium a antagonistu vitamínu K. Jakmile je dosaženo stabilní hodnoty INR $\geq 2,0$, má se podávání parenterálního antikoagulancia ukončit a pokračovat v podávání antagonisty vitamínu K.</p>

Přechod z přípravku Lixiana		
Z	Na	Doporučení
Lixiana	Jiná perorální antikoagulancia než antagonistu vitamínu K	Ukončete podávání přípravku Lixiana a v době, kdy měla být podána další dávka přípravku Lixiana, začněte podávat jiné antikoagulancium než antagonistu vitamínu K.
Lixiana	Parenterální antikoagulancia	Tyto látky se nemají podávat současně. Ukončete podávání přípravku Lixiana a v době, kdy měla být podána další dávka přípravku Lixiana, začněte podávat parenterální antikoagulancium.

Zvláštní populace

Posouzení renální funkce

- Renální funkce se má posoudit před zahájením léčby přípravkem Lixiana u všech pacientů výpočtem clearance kreatininu (CrCL), aby bylo možné vyloučit pacienty v konečném stadiu renálního onemocnění (tj. CrCL < 15 ml/min), podat správnou dávku přípravku Lixiana pacientům s CrCL 15-50 ml/min (30 mg jednou denně) a pacientům s CrCL > 50 ml/min (60 mg jednou denně) a aby bylo možné rozhodnout o použití přípravku Lixiana u pacientů se zvýšenou clearance kreatininu (viz bod 4.4).
- Renální funkce se má posoudit také při podezření na změnu renální funkce v průběhu léčby (např. při hypovolémii, dehydrataci a v případě souběžného použití některých léčivých přípravků).

Metoda, která byla použita při posuzování renální funkce (CrCL v ml/min) v průběhu klinického vývoje přípravku Lixiana, byla metoda podle Cockcrofta a Gaulta. Vzorec je následující:

- Pro kreatinin v $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{věk [roky]}) \times \text{hmotnost [kg]} (\times 0,85 \text{ pro ženy})}{\text{sérový kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Pro kreatinin v mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{věk [roky]}) \times \text{hmotnost [kg]} (\times 0,85 \text{ pro ženy})}{72 \times \text{sérový kreatinin [mg/dl]}}$$

Doporučuje se použití této metody při posuzování CrCL pacientů před léčbou a v průběhu léčby přípravkem Lixiana.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CrCL > 50-80 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lixiana 60 mg jednou denně.

U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (CrCL 15-50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně (viz bod 5.2).

U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) (CrCL < 15 ml/min) nebo u pacientů na dialýze se použití přípravku Lixiana nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Lixiana je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (viz bod 4.3).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se použití přípravku Lixiana nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučená dávka přípravku Lixiana 60 mg jednou denně (viz bod 5.2). Přípravek Lixiana se má používat s opatrností u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením funkce jater (viz bod 4.4).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (ALT/AST >2 x horní limit normálu) nebo celkovým bilirubinem $\geq 1,5$ x horní limit normálu byli ze studií vyloučeni. Proto se má přípravek Lixiana u této populace používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před zahájením podávání přípravku Lixiana se mají provést funkční jaterní testy.

Tělesná hmotnost

U pacientů s tělesnou hmotností ≤ 60 kg je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Starší osoby

Není nutné žádné snížení dávky (viz bod 5.2).

Pohlaví

Není nutné žádné snížení dávky (viz bod 5.2).

Souběžné použití přípravku Lixiana s inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)

U pacientů, kteří souběžně užívají přípravek Lixiana a následující inhibitory P-gp: cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol, je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně (viz bod 4.5).

Při souběžném použití amiodaronu, chinidinu nebo verapamilu není nutné žádné snížení dávky (viz bod 4.5).

Použití přípravku Lixiana s jinými inhibitory P-gp včetně inhibitorů HIV proteázy nebylo zkoumáno.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lixiana u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti podstupující kardioverzi

Léčba přípravkem Lixiana může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze. U pacientů podstupujících kardioverzi řízenou transezofageální echokardiografií (TEE), kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba přípravkem Lixiana zahájena nejméně **2 hodiny** před kardioverzí, aby byla zajištěna odpovídající antikoagulace (viz body 5.1 a 5.2). V den zákroku se má kardioverze provést v průběhu 12 hodin od podání přípravku Lixiana.

Pro všechny pacienty podstupující kardioverzi: Před provedením kardioverze je třeba u všech pacientů prověřit, že pacient užil přípravek Lixiana tak, jak bylo předepsáno. Při rozhodování o zahájení léčby a o jejím trvání se musí vzít v úvahu pokyny dané doporučením pro antikoagulační léčbu pacientů podstupujících kardioverzi.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Lixiana se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Klinicky významné aktivní krvácení.
- Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení.

- Léze nebo stav, který je považován za významné riziko závažného krvácení. Mohou mezi ně patřit současné nebo nedávno prodělané ulcerace gastrointestinálního traktu, přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku.
- Nekontrolovaná těžká hypertenze.
- Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, např. nefracionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparinem, dalteparinem atd.), heparinovými deriváty (fondaparinuxem atd.), perorálními antikoagulancií (warfarinem, dabigatran etexilátem, rivaroxabanem, apixabanem atd.) se nedoporučuje s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z perorální antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Lixiana 15 mg není indikován k monoterapii, jelikož ta může vést ke snížené účinnosti. Je indikován pouze pro přechod z přípravku Lixiana 30 mg (u pacientů s jedním nebo více klinickými faktory pro zvýšení expozice viz tabulka 1). na antagonisty vitamínu K, spolu s příslušnou dávkou antagonisty vitamínu K (viz tabulka 2, bod 4.2).

Riziko krvácení

Edoxaban zvyšuje riziko krvácení a může způsobit závažné, potenciálně smrtelné krvácení. Při použití přípravku Lixiana, stejně jako při použití jiných antikoagulancií, se doporučuje opatrnost u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Lixiana je třeba přerušit (viz body 4.8 a 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby edoxabanem v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K častěji pozorováno slizniční krvácení (např. epistaxe, gingivální, gastrointestinální, genitourinální krvácení) a anémie. Proto kromě adekvátního klinického sledování, pokud je to vhodné, může být laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu přínosem pro detekci okultního krvácení.

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se po zahájení léčby neobjeví známky a příznaky krvácivých komplikací a anémie (viz bod 4.8). Při jakémkoli nevysvětlitelném poklesu hladin hemoglobinu nebo krevního tlaku je třeba hledat místo krvácení.

Antikoagulační účinek edoxabanu nelze spolehlivě monitorovat standardními laboratorními testy. Specifická látka na zvrácení antikoagulačního účinku edoxabanu není dostupná (viz bod 4.9).

Hemodialýza významně nepřispívá ke clearance edoxabanu (viz bod 5.2).

Starší osoby

U starších pacientů se má přípravek Lixiana souběžně s kyselinou acetylsalicylovou používat s opatrností kvůli možnému vyššímu riziku krvácení (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

Plazmatická AUC u subjektů s mírnou (CrCL > 50-80 ml/min), středně závažnou (CrCL 30-50 ml/min) a závažnou (CrCL < 30 ml/min, avšak ne na dialýze) poruchou funkce ledvin byla zvýšená o 32 %, 74 %, resp. o 72 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (snížení dávky viz bod 4.2).

U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nebo u pacientů na dialýze se použití přípravku Lixiana nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Renální funkce u NVAF

U edoxabanu byla v porovnání s dobře nastaveným režimem léčby warfarinem pozorována tendence ke snižování účinnosti při zvyšující se clearance kreatininu (viz bod 5.1). Proto se má edoxaban používat u pacientů s NVAF a vysokou clearance kreatininu pouze po pečlivém posouzení rizika tromboembolie a krvácení u každého případu jednotlivě.

Posouzení renální funkce: CrCL se má sledovat na začátku léčby u všech pacientů a následně, pokud je to klinicky indikováno (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Lixiana se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Přípravek Lixiana se má používat s opatrností u pacientů s mírným nebo středně těžkým poškozením funkce jater (viz bod 4.2).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (ALT/AST >2 x horní limit normálu) nebo celkovým bilirubinem $\geq 1,5$ x horní limit normálu byli ze studií vyloučeni. Proto se má přípravek Lixiana u této populace používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před zahájením podávání přípravku Lixiana se mají provést funkční jaterní testy.

U pacientů léčených přípravkem Lixiana po dobu delší než 1 rok se doporučuje pravidelné sledování funkce jater.

Přerušení léčby z důvodu chirurgického zákroku a jiných intervencí

Je-li nutné přerušit antikoagulační léčbu, aby se snížilo riziko krvácení při chirurgických či jiných zákrocích, má se ukončit podávání přípravku Lixiana co nejdříve, pokud možno nejméně 24 hodin před zákrokem.

Při rozhodování, zda by měl být zákrok odložen až do doby, kdy uplyne 24 hodin od poslední dávky přípravku Lixiana, se má zvážit zvýšené riziko krvácení vzhledem k naléhavosti intervence. Přípravek Lixiana se má po chirurgických či jiných zákrocích začít znovu podávat, jakmile je zajištěna odpovídající hemostáza, přičemž doba do nástupu antikoagulačního léčebného účinku edoxabanu je 1-2 hodiny. Není-li možné podávat v průběhu chirurgické intervence nebo po ní perorální léčivé přípravky, zvažte podání parenterálního antikoagulancia a pak přejděte na perorální podávání přípravku Lixiana jednou denně (viz bod 4.2).

Antikoagulancia, antiagregancia a trombolytika

Souběžné použití léků ovlivňujících hemostázu může zvýšit riziko krvácení. Mezi takové léky patří kyselina acetylsalicylová (ASA), inhibitory receptoru destiček P2Y₁₂, jiná antitrombotika, fibrinolytická terapie a dlouhodobě podávané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) (viz bod 4.5).

Umělé srdeční chlopně a středně závažná až závažná mitrální stenóza

Edoxaban nebyl hodnocen u pacientů s mechanickými srdečními chlopněmi, u pacientů v průběhu prvních 3 měsíců po implantaci bioprostetické srdeční chlopně s atriální fibrilací nebo bez ní ani u pacientů se středně závažnou až závažnou mitrální stenózou. Proto se použití edoxabanu u těchto pacientů nedoporučuje.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii

Přípravek Lixiana se nedoporučuje jako alternativa nefrakcionovaného heparinu u hemodynamicky nestabilních pacientů s plicní embolií nebo u těch, kterým může být provedena trombolýza nebo plicní embolektomie, jelikož bezpečnost a účinnost edoxabanu nebyly v těchto klinických situacích stanoveny.

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním

Účinnost a bezpečnost edoxabanu v léčbě a/nebo prevenci VTE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním nebyla stanovena.

Laboratorní koagulační parametry

Přestože léčba edoxabanem nevyžaduje rutinní monitorování, je možné účinek na antikoagulaci odhadnout pomocí kalibrované kvantitativní analýzy anti-FXa aktivity, což může pomoci při klinickém rozhodování v určitých situacích, jako např. při předávkování a při urgentním chirurgickém zákroku (viz také bod 5.2).

Edoxaban prodlužuje standardní koagulační testy, např. protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), což je důsledkem inhibice faktoru Xa. Zaznamenané změny těchto koagulačních testů při očekávané léčebné dávce jsou však malé, velmi kolísají a nelze je použít ke sledování antikoagulačního účinku edoxabanu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Edoxaban se absorbuje převážně v horní části zažívacího traktu. Proto léčivé přípravky nebo chorobné stavy, které zrychlují vyprazdňování žaludku a motilitu střev, mohou snižovat rozpouštění a absorpci edoxabanu.

Inhibitory P-gp

Edoxaban je substrátem pro efluxní transportér P-gp. Ve studiích farmakokinetiky vedlo souběžné podávání edoxabanu s inhibitory P-gp: cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem, ketokonazolem, chinidinem nebo verapamilem ke zvýšení plazmatické koncentrace edoxabanu. Souběžné použití edoxabanu s cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem nebo ketokonazolem vyžaduje snížení dávky na 30 mg jednou denně. Na základě klinických údajů souběžné použití edoxabanu s chinidinem, verapamilem nebo amiodaronem nevyžaduje snížení dávky (viz bod 4.2). Použití edoxabanu s jinými inhibitory P-gp včetně inhibitorů HIV proteázy nebylo zkoumáno.

Přípravek Lixiana v dávce 30 mg jednou denně je nutné podávat při souběžném použití s následujícími inhibitory P-gp:

- *Cyklosporin*: současné podání jedné dávky 500 mg cyklosporinu s jednou dávkou 60 mg edoxabanu zvýšilo AUC a C_{\max} edoxabanu o 73 %, resp. o 74 %.
- *Dronedaron*: dronedaron v dávce 400 mg dvakrát denně podávaný po dobu 7 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 5. den zvýšil AUC a C_{\max} edoxabanu o 85 %, resp. o 46 %.
- *Erythromycin*: erythromycin v dávce 500 mg čtyřikrát denně podávaný po dobu 8 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 7. den zvýšil AUC a C_{\max} edoxabanu o 85 %, resp. o 68 %.
- *Ketokonazol*: ketokonazol v dávce 400 mg jednou denně podávaný po dobu 7 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 4. den zvýšil AUC a C_{\max} edoxabanu o 87 %, resp. o 89 %.

Podávání přípravku Lixiana v dávce 60 mg jednou denně se doporučuje při souběžném použití s následujícími inhibitory P-gp:

- *Chinidin*: chinidin v dávce 300 mg jednou denně 1. a 4. den a třikrát denně 2. a 3. den, s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 3. den zvýšil AUC edoxabanu za 24 hodin o 77 % a C_{\max} o 85 %.
- *Verapamil*: verapamil v dávce 240 mg jednou denně podávaný po dobu 11 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 10. den zvýšil AUC a C_{\max} edoxabanu přibližně o 53 %.
- *Amiodaron*: souběžné podávání amiodaronu 400 mg jednou denně s edoxabanem 60 mg jednou denně zvýšilo AUC o 40 % a C_{\max} o 66 %. Toto zvýšení nebylo považováno za klinicky významné. Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 zabývající se NVAF byly výsledky účinnosti a bezpečnosti podobné u subjektů se souběžným podáváním amiodaronu a bez souběžného podávání amiodaronu.

Induktory P-gp

Souběžné podávání edoxabanu s induktorem P-gp rifampicinem vedlo k poklesu střední hodnoty AUC edoxabanu a zkrácení poločasu, s možným poklesem farmakodynamického účinku. Současné

podání edoxabanu s jinými induktory P-gp (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou) může vést ke snížení plazmatických koncentrací edoxabanu. Při společném podávání s induktory P-gp se má edoxaban používat s opatrností.

Substráty P-gp

Digoxin: společné podávání edoxabanu v dávce 60 mg jednou denně 1. až 14. den s opakovanou dávkou digoxinu 0,25 mg dvakrát denně (8. a 9. den) a 0,25 mg jednou denně (10. až 14. den) zvýšilo C_{max} edoxabanu o 17 % bez významného účinku na AUC nebo renální clearance v ustáleném stavu. Při hodnocení účinků edoxabanu na farmakokinetiku digoxinu došlo ke zvýšení C_{max} digoxinu přibližně o 28 % a AUC o 7 %. To nebylo považováno za klinicky relevantní. Při podávání přípravku Lixiana s digoxinem není nutná žádná úprava dávky.

Antikoagulancia, antiagregancia a NSAID

Antikoagulancia: společné podávání edoxabanu s jinými antikoagulancii je kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.3).

Kyselina acetylsalicylová (ASA): společné podávání ASA (100 mg nebo 325 mg) a edoxabanu zvýšilo dobu krvácivosti vzhledem ke kterémukoli z těchto přípravků podaných samostatně. Společné podávání vysokých dávek ASA (325 mg) zvýšilo C_{max} a AUC edoxabanu v ustáleném stavu o 35 %, resp. o 32 %. Dlouhodobé souběžné podávání vysokých dávek ASA (325 mg) a edoxabanu se nedoporučuje. Souběžné podávání vyšších dávek ASA než 100 mg se má provádět pouze pod lékařským dohledem.

V klinických studiích bylo povoleno souběžné použití ASA (v nízké dávce ≤ 100 mg/den), jiných antiagregancií a thienopyridinů a vedlo k přibližně 2násobnému nárůstu závažného krvácení ve srovnání s terapií bez souběžné léčby, i když v podobné míře ve skupinách s edoxabanem a warfarinem (viz bod 4.4). Společné podávání nízké dávky ASA (≤ 100 mg) neovlivnilo maximální ani celkovou expozici edoxabanu, ani po jedné dávce, ani v ustáleném stavu.

Edoxaban lze podávat společně s ASA v nízké dávce (≤ 100 mg/den).

Inhibitory krevních destiček: ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 bylo povoleno souběžné použití thienopyridinů (např. klopidogrelu) v monoterapii a vedlo ke zvýšení klinicky relevantního krvácení. Při použití edoxabanu však bylo riziko krvácení nižší ve srovnání s warfarinem (viz bod 4.4).

Existují velmi omezené zkušenosti při použití edoxabanu s duální antiagregační léčbou nebo fibrinolytickými látkami.

NSAID: společné podávání naproxenu a edoxabanu zvýšilo dobu krvácivosti vzhledem ke kterémukoli z těchto přípravků při samostatném podávání. Naproxen neměl žádný vliv na C_{max} a AUC edoxabanu. V klinických studiích vedlo společné podávání NSAID ke zvýšení klinicky relevantního krvácení. Dlouhodobé používání NSAID s edoxabanem se nedoporučuje.

Účinek edoxabanu na jiné léčivé přípravky

Edoxaban zvýšil C_{max} souběžně podávaného digoxinu o 28 %; AUC však nebyla ovlivněna. Edoxaban neměl žádný vliv na C_{max} a AUC chinidinu.

Edoxaban snížil C_{max} a AUC souběžně podávaného verapamilu o 14 %, resp. o 16 %.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby edoxabanem zabránit otěhotnění.

Těhotenství

Bezpečnost a účinnost edoxabanu u těhotných žen nebyly stanoveny. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k možné reprodukční toxicitě, známému riziku krvácení

a důkazu, že edoxaban prochází placentou, je přípravek Lixiana kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Bezpečnost a účinnost edoxabanu u kojících žen nebyly stanoveny. Údaje z experimentů na zvířatech signalizují, že je edoxaban vylučován do mateřského mléka. Proto je podávání přípravku Lixiana během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie užívání edoxabanu u lidí s cílem vyhodnotit účinky na fertilitu. Ve studii samčí a samičí fertility na potkanech nebyly pozorovány žádné účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lixiana nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost edoxabanu byla hodnocena ve dvou studiích fáze 3, do kterých bylo zahrnuto 21 105 pacientů s NVAF (studie ENGAGE AF-TIMI 48) a 8 292 pacientů s VTE (DVT a PE) (studie Hokusai-VTE).

Průměrná expozice edoxabanu v dávce 60 mg (zahrnující redukovanou dávku 30 mg) byla 2,5 roku u 7 012 pacientů ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 a 251 dnů u 4 118 pacientů ve studii Hokusai-VTE. Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 2 256 (32,2 %) pacientů léčených edoxabanem v dávce 60 mg (redukovanou dávkou 30 mg) ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 a u 1 249 (30,3 %) pacientů ve studii Hokusai-VTE.

V obou studiích byly nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s krvácením při podávání edoxabanu v dávce 60 mg za hodnocených podmínek krvácení do měkkých tkání kůže (až 5,9 %) a epistaxe (až 4,7 %), zatímco vaginální krvácení (9,0 %) bylo nejčastějším nežádoucím účinkem souvisejícím s krvácením pouze ve studii Hokusai-VTE.

Krvácení může nastat na jakémkoli místě a může být závažné, a dokonce fatální (viz bod 4.4). Jinými častými nežádoucími účinky při podávání edoxabanu byly anémie, vyrážka a abnormální funkční jaterní testy.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 3 je uveden přehled nežádoucích účinků ze dvou pivotních studií fáze 3 u pacientů s VTE (DVT a PE) (studie Hokusai-VTE) a fibrilací síní (studie ENGAGE AF-TIMI 48) zahrnující obě indikace. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů a frekvence za pomoci následující konvence:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Přehled nežádoucích účinků pro NVAF a VTE

Třídy orgánových systémů	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	
Anémie	Časté
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné
Alergický edém	Vzácné
Poruchy nervového systému	
Závratě	Časté
Bolest hlavy	Časté
Intrakraniální krvácení (ICH)	Méně časté
Subarachnoidální krvácení	Vzácné
Poruchy oka	
Krvácení spojivky/skléry	Méně časté
Nitrooční krvácení	Méně časté
Srdeční poruchy	
Perikardiální krvácení	Vzácné
Cévní poruchy	
Jiné krvácení	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Bolest břicha	Časté
Krvácení v dolní části zažívacího traktu	Časté
Krvácení v horní části zažívacího traktu	Časté
Orální krvácení / krvácení z faryngu	Časté
Nauzea	Časté
Retroperitoneální krvácení	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	
Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	Časté
Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	Časté
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Méně časté
Zvýšené hladiny transamináz	Méně časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Krvácení do měkkých tkání kůže	Časté
Vyrážka	Časté
Svědění	Časté
Kopřivka	Méně časté

Třídy orgánových systémů	Frekvence
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Intramuskulární krvácení (bez kompartment syndromu)	Vzácné
Nitrokloubní krvácení	Vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	
Makroskopická hematurie / krvácení z močové trubice	Časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Vaginální krvácení ¹	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě vpichu	Časté
Vyšetření	
Abnormální funkční jaterní test	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Krvácení v místě operace	Méně časté
Subdurální krvácení	Vzácné
Krvácení v souvislosti s výkonem	Vzácné

¹ Četnost hlášení vychází z populace žen v klinických studiích. Vaginální krvácení bylo hlášeno často u žen do 50 let věku, zatímco méně často bylo hlášeno u žen nad 50 let věku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání přípravku Lixiana spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo jakéhokoli orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 Léčba krvácení). V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby edoxabanem v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K mnohem častěji pozorováno slizniční krvácení (např. epistaxe, gastrointestinální krvácení, urogenitální krvácení) a anémie. Při posuzování stavu může být potřeba, pokud je to shledáno vhodným, kromě adekvátního klinického sledování pacientů provést laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu pro detekci okultního krvácení. Riziko krvácení bude možná zvýšeno u některých skupin pacientů, například osob s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz Riziko krvácení v bodě 4.4). Menstruační krvácení může být intenzivnější a/nebo prodloužené. Hemoragické komplikace se mohou projevat jako celková slabost, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok.

V souvislosti s užíváním přípravku Lixiana byly hlášeny známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfuze. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování edoxabanem může vést ke krvácení. Zkušenosti s případy předávkování jsou velmi omezené.

Specifické antidotum blokující farmakodynamický účinek edoxabanu není k dispozici.

V případě předávkování edoxabanem lze za účelem snížení absorpce zvážit včasné podání aktivního uhlí. Toto doporučení je založeno na standardní léčbě předávkování léky a vychází z dostupných údajů s podobnými sloučeninami, protože použití aktivního uhlí ke snížení absorpce edoxabanu nebylo specificky testováno v klinickém programu edoxabanu.

Léčba krvácení

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného edoxabanem, musí se podání další dávky edoxabanu odložit nebo se léčba musí ukončit, dle potřeby. Edoxaban má poločas asi 10 až 14 hodin (viz bod 5.2). Léčba by měla být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. Podle potřeby je třeba použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. u závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhradou tekutin a zajištěním hemodynamické podpory, krevní deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti na přidružené anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

U život ohrožujícího krvácení, které nelze kontrolovat pomocí takových opatření, jako je transfuze nebo hemostáza, bylo prokázáno, že podání koncentráту protrombinového komplexu 4 faktorů (PCC) v dávce 50 IU/kg zvrátí účinky přípravku Lixiana za 30 minut po dokončení infuze.

Lze také zvážit podání rekombinantního faktoru VIIa (r-FVIIa). S použitím tohoto přípravku u osob užívajících edoxaban jsou však k dispozici pouze omezené klinické zkušenosti.

V případě závažného krvácení se má zvážit konzultace s odborníkem na koagulaci, pokud je odborník v místě dostupný.

Neočekává se, že by protamin-sulfát a vitamin K ovlivnily antikoagulační aktivitu edoxabanu.

U osob užívajících edoxaban neexistují zkušenosti s použitím antifibrinolytik (kyseliny tranexamové, kyseliny aminokapronové). Neexistují ani vědecká zdůvodnění přínosu, ani zkušenosti s použitím systémových hemostatik (desmopresinu, aprotininu) u osob užívajících edoxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u edoxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antitrombotika, ATC kód: B01AF03

Mechanismus účinku

Edoxaban je vysoce selektivní, přímý a reverzibilní inhibitor faktoru Xa, serinové proteázy nacházející se v závěrečné společné cestě koagulační kaskády. Edoxaban inhibuje volný faktor Xa a aktivitu protrombinázy. Inhibice faktoru Xa v koagulační kaskádě snižuje tvorbu trombinu, prodlužuje koagulační čas a snižuje riziko vzniku trombu.

Farmakodynamické účinky

Edoxaban vykazuje rychlý nástup farmakodynamických účinků do 1-2 hodin, což odpovídá maximální expozici edoxabanu (C_{max}). Farmakodynamické účinky stanovené analýzou anti-FXa aktivity jsou předvídatelné a korelují s dávkou a koncentrací edoxabanu. Edoxaban také v testech prodlužuje koagulační čas, např. protrombinový čas (PT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), což je důsledkem inhibice faktoru Xa. Změny pozorované v těchto koagulačních testech se očekávají při terapeutické dávce, jsou však malé, podléhají vysokému stupni variability a nelze je použít ke sledování antikoagulačního účinku edoxabanu.

Účinky markerů koagulace při přechodu z rivaroxabanu, dabigatranu nebo apixabanu na edoxaban
V klinických farmakologických studiích užívaly zdravé subjekty rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně, dabigatran v dávce 150 mg dvakrát denně nebo apixaban v dávce 5 mg dvakrát denně; 4. den následovala jedna dávka 60 mg edoxabanu. Byl zjišťován vliv na protrombinový čas (PT) a další koagulační biologické markery (např. anti-FXa, aPTT). PT po přechodu na edoxaban 4. den odpovídal PT při užívání rivaroxabanu a apixabanu 3. den. U dabigatranu byla pozorována vyšší aktivita aPTT po podání edoxabanu při předchozí léčbě dabigatranem ve srovnání s aktivitou aPTT po léčbě samotným edoxabanem. To se považuje za přetrvávající účinek léčby dabigatranem, nevedlo to však k prodloužení krvácivosti.

Na základě těchto údajů lze při přechodu z těchto antikoagulancií na edoxaban zahájit první dávkou edoxabanu v době, kdy měla být podána další plánovaná dávka předchozího antikoagulancia (viz bod 4.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence mozkové příhody a systémové embolizace

Klinický program edoxabanu pro fibrilaci síní byl navržen tak, aby se prokázala účinnost a bezpečnost dvou různých dávek ve skupinách s edoxabanem oproti warfarinu v prevenci mozkové příhody a systémové embolizace u subjektů s nevalvulární fibrilací síní a středním až vysokým rizikem mozkové příhody a systémových embolických příhod (SEE).

V pivotní studii ENGAGE AF-TIMI 48 (příhodami řízená, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná studie fáze 3 s paralelními skupinami) bylo 21 105 subjektů s průměrným skóre CHADS₂ 2,8 randomizováno buď do léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 30 mg jednou denně, nebo do léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg jednou denně nebo do skupiny s warfarinem. Subjekty z obou léčebných skupin s edoxabanem užívaly poloviční dávku, pokud byl přítomen jeden nebo více z následujících klinických faktorů: středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30-50 ml/min), nízká tělesná hmotnost (≤ 60 kg) nebo souběžné použití specifických inhibitorů P-gp (verapamilu, chinidinu, dronedaronu).

Primární cílový parametr účinnosti byl souborem mozkové příhody a SEE. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly: soubor mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin; závažnou kardiovaskulární nežádoucí příhodu, která zahrnovala infarkt myokardu (IM) bez fatálních následků, mozkovou příhodu bez fatálních následků, SEE bez fatálních následků a úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo v důsledku krvácení; soubor mozkové příhody, SEE a úmrtnost z jakýchkoli příčin.

Medián expozice hodnocenému léku u obou léčebných skupin s edoxabanem v dávce 60 mg a 30 mg byl 2,5 roku. Medián následného sledování ve studii u obou léčebných skupin s edoxabanem v dávce 60 mg a 30 mg byl 2,8 roku. Medián expozice vyjádřený v pacientorocích byl 15 471 u léčebné skupiny užívající 60 mg, resp. 15 840 u léčebné skupiny užívající 30 mg, a medián následného sledování vyjádřený v pacientorocích byl 19 191 u léčebné skupiny užívající 60 mg, resp. 19 216 u léčebné skupiny užívající 30 mg.

Ve skupině s warfarinem byl medián doby v terapeutickém rozmezí (TTR; INR 2,0 až 3,0) 68,4 %.

Hlavní analýza účinnosti byla zaměřena na průkaz non-inferiority edoxabanu oproti warfarinu při první mozkové příhodě nebo SEE, které se objevily v průběhu léčby nebo do 3 dnů od poslední užití dávky v modifikované populaci podle původního léčebného záměru (*modified intention-to-treat*, mITT). Edoxaban v dávce 60 mg byl non-inferiorní oproti warfarinu u primárního cílového ukazatele účinnosti mozkové příhody nebo SEE (horní limit 97,5% intervalu spolehlivosti [CI] poměru rizik [HR] byl pod předem určenou hranicí non-inferiority 1,38) (tabulka 4).

Tabulka 4: Případy mozkové příhody a systémové embolie ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, on-treatment)

Primární cílový ukazatel	Edoxaban 60 mg (redukována dávka 30 mg) (N = 7 012)	Warfarin (N = 7 012)
První mozková příhoda/SEE^a		
n	182	232
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
Hodnota p pro non-inferioritu ^c	< 0,0001	
První ischemická mozková příhoda		
n	135	144
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^b	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
První hemoragická mozková příhoda		
n	40	76
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^b	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
První SEE		
n (%/rok) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Zkratky: HR = poměr rizik oproti warfarinu, CI = interval spolehlivosti, n = počet příhod, mITT = modifikovaný léčebný záměr, N = počet subjektů v mITT populaci, SEE = systémová embolická příhoda.

^a Subjekt může být zahrnut ve více řádcích.

^b Četnost výskytu příhod (%/rok) je vypočtena jako počet příhod/expozice vyjádřená v pacientoletech.

^c Oboustranná hodnota p vychází z hranice non-inferiority 1,38.

V průběhu celého období studie se v populaci ITT (analýza provedená na průkaz superiority) objevila hodnocená mozková příhoda nebo SEE u 296 subjektů ve skupině s edoxabanem v dávce 60 mg (1,57 % za rok) a u 337 subjektů ve skupině s warfarinem (1,80 % za rok). V porovnání se subjekty léčenými warfarinem byl HR ve skupině s edoxabanem v dávce 60 mg 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,08 pro superioritu).

V analýzách podskupin studie ENGAGE AF-TIMI 48 byla četnost výskytu příhod u subjektů v léčebné skupině s dávkou 60 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg (z důvodu tělesné hmotnosti ≤ 60 kg, středně závažné poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp), 2,29 % za rok u primárního cílového ukazatele ve srovnání s četností výskytu příhod 2,66 % za rok u odpovídajících subjektů ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Cílové ukazatele účinnosti pro předem specifikované hlavní podskupiny (s redukcí dávky podle potřeby), zahrnující věk, tělesnou hmotnost, pohlaví, stav funkce ledvin, předchozí cévní mozkovou příhodu nebo TIA, diabetes mellitus a inhibitory P-gp, byly celkově konzistentní s primárními cílovými ukazateli účinnosti pro celkovou populaci hodnocenou ve studii.

Poměr rizik (edoxaban v dávce 60 mg oproti warfarinu) s 95% intervalem spolehlivosti pro primární cílový ukazatel v centrech s kratší průměrnou dobou dosažení cílového rozmezí INR (INR TTR) pro

warfarin byl 0,73-0,80 pro 3 nejnižší kvartily (INR TTR \leq 57,7 % až \leq 73,9 %). V centrech s nejlepší kontrolou léčby warfarinem byl 1,07 (0,648; 1,751) (4. kvartil s $>$ 73,9% hodnot INR v terapeutickém rozmezí).

Byla zjištěna statisticky významná interakce mezi účinkem edoxabanu na hlavní výsledek studie (mozkovou příhodu / SEE) a renální funkcí (hodnota p 0,0042; mITT, celkové období studie) oproti warfarinu.

V tabulce 5 jsou uvedeny případy ischemické mozkové příhody / SEE dle kategorie clearance kreatininu u pacientů s NVAF ve studii ENGAGE AF-TIMI 48. V obou léčebných skupinách se snižuje míra výskytu příhod při zvyšující se CrCL.

Tabulka 5: Počet ischemických mozkových příhod / SEE dle kategorie clearance kreatininu ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, mITT, soubor analýz pro celkové období studie

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 až ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 až ≤ 90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 až ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 až ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Zkratky: N = počet pacientů; mITT populace po celkové období studie; n = počet pacientů v podskupině

*Poměr rizik (HR) se nepočítal, pokud počet příhod byl $<$ 5 v jedné léčebné skupině.

V rámci podskupin dle renální funkce byly výsledky sekundárních parametrů účinnosti konzistentní s výsledky primárních cílových ukazatelů.

Testování superiority bylo provedeno po celkové období *intention-to-treat* (ITT) ve studii. Mozková příhoda a SEE se objevily u menšího počtu subjektů v léčebné skupině s edoxabanem v dávce 60 mg než ve skupině s warfarinem (1,57 %, resp. 1,80 % za rok), s HR 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,0807 pro superioritu).

Pro předem stanovené kompozitní cílové ukazatele pro srovnání léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg a skupiny s warfarinem byly HR (99% CI) u mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin 0,87 (0,76; 0,99), u závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody 0,89 (0,78; 1,00) a u mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z jakýchkoli příčin 0,90 (0,80; 1,01).

Výsledky pro úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 byly 769 (3,99 % za rok) u subjektů užívajících edoxaban v dávce 60 mg (redukována dávka 30 mg) oproti 836 (4,35 % za rok) u warfarinu; [HR 95% CI]: 0,91 (0,83; 1,01)].

Úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) dle renálních podskupin (edoxaban vs. warfarin): CrCL 30 až \leq 50 ml/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCL $>$ 50 až $<$ 80 ml/min [HR (95% CI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCL \geq 80 ml/min [HR (95% CI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Užívání edoxabanu v dávce 60 mg (redukována dávka 30 mg) mělo za následek nižší míru úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s warfarinem [HR (95% CI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Hodnocené údaje o účinnosti pro úmrtnost z kardiovaskulárních příčin dle renálních skupin (edoxaban vs. warfarin): CrCL 30 až ≤ 50 ml/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCL > 50 až < 80 ml/min [HR (95% CI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCL ≥ 80 ml/min [HR (95% CI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Bezpečnost u pacientů s NVAF ve studii ENGAGE AF-TIMI 48

Primárním cílovým ukazatelem bezpečnosti bylo závažné krvácení.

Bylo zjištěno významné snížení rizika ve prospěch léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg ve srovnání se skupinou s warfarinem u závažného krvácení (2,75 %, resp. 3,43 % za rok) [HR (95% CI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], intrakraniálního krvácení (0,39 %, resp. 0,85 % za rok) [HR (95% CI): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] a jiných typů krvácení (tabulka 6).

V léčebné skupině s edoxabanem v dávce 60 mg bylo ve srovnání se skupinou s warfarinem také významné snížení výskytu fatálního krvácení (0,21 %, resp. 0,38 %) [HR (95% CI): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 pro superioritu] především v souvislosti se snížením fatálního intrakraniálního krvácení [HR (95% CI): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

Tabulka 6: Krvácivé příhody ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 – analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)

	Edoxaban 60 mg (redukována dávka 30 mg) (N = 7 012)	Warfarin (N = 7 012)
Závažné krvácení		
n	418	524
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	2,75	3,43
HR (95% CI)	0,80 (0,71; 0,91)	
Hodnota p	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	0,39	0,85
HR (95% CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Fatální krvácení		
n	32	59
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	0,21	0,38
HR (95% CI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM krvácení		
n	1 214	1 396
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	8,67	10,15
HR (95% CI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Jakékoli potvrzené krvácení^c		
n	1 865	2 114
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	14,15	16,40
HR (95% CI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Zkratky: ICH = intrakraniální krvácení, HR = poměr rizik oproti warfarinu, CI = interval spolehlivosti, CRNM = méně závažné klinicky relevantní, n = počet subjektů s příhodou, N = počet subjektů v bezpečnostní populaci.

^a Četnost výskytu příhod (%/rok) je vypočtena jako počet příhod/expozice vyjádřená v paciorocích.

^b Intrakraniální krvácení zahrnuje primární hemoragickou mozkovou příhodu, subarachnoidální krvácení, epidurální/subdurální krvácení a ischemickou mozkovou příhodu s významnou hemoragickou konverzí. Počet případů intrakraniálního krvácení zahrnuje všechny případy intrakraniálního krvácení hlášené pomocí elektronických formulářů pro hlášení případů (eCRF) hodnoceného cerebrovaskulárního a jiného než intrakraniálního krvácení („Adjudicated Cerebrovascular and Non-Intracranial bleed eCRF“) potvrzené hodnotitelem.

^c „Jakékoli potvrzené krvácení“ zahrnuje krvácení, které bylo definováno hodnotitelem jako klinicky zjevné.

Poznámka: subjekt může být zahrnut do několika podkategorií, jestliže u něj došlo k příhodě v těchto kategoriích. První příhoda každé kategorie je zahrnuta do analýzy.

V tabulkách 7, 8 a 9 jsou uvedeny případy závažného krvácení, fatálního krvácení a intrakraniálního krvácení dle kategorie clearance kreatininu u pacientů s NVAF ve studii ENGAGE AF-TIMI 48. V obou léčebných skupinách se snižuje míra výskytu příhod při zvyšující se CrCL.

Tabulka 7: Počet příhod závažného krvácení dle kategorie clearance kreatininu ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 až ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 až ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 až ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 až ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44; 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29; 1,15)

Tabulka 8: Počet příhod fatálního krvácení dle kategorie clearance kreatininu ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 až ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 až ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 až ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 až ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabulka 9: Počet příhod intrakraniálního krvácení dle kategorie clearance kreatininu ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 až ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 až ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 až ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 až ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Zkratky: N = počet pacientů; mITT populace po celkové období studie; n = počet pacientů v podskupině

*Poměr rizik (HR) se nepočítal, pokud počet příhod byl < 5 v jedné léčebné skupině.

^a Období léčby („on-treatment“): doba od první dávky hodnoceného léku do poslední dávky plus 3 dny.

V analýzách podskupin studie ENGAGE AF-TIMI 48 se u subjektů v léčebné skupině s dávkou 60 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg z důvodu tělesné hmotnosti ≤ 60 kg, středně závažné poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp, objevila příhoda závažného krvácení u 104 subjektů s edoxabanem v redukované dávce 30 mg (3,05 % za rok) a u 166 subjektů užívajících redukovanou dávku warfarinu (4,85 % za rok) [HR (95% CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 bylo zjištěno významné zlepšení čistého klinického výsledku (první mozkové příhody, SEE, závažného krvácení nebo úmrtnost z jakýchkoli příčin; mITT populace, celkové období studie) ve prospěch edoxabanu, HR (95% CI): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024, při srovnání léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg a warfarinu.

Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTE)

Klinický program edoxabanu pro venózní tromboembolii (VTE) byl navržen tak, aby se prokázala účinnost a bezpečnost edoxabanu v léčbě DVT a PE a v prevenci rekurentní DVT a PE.

V pivoční studii Hokusai-VTE bylo randomizováno 8 292 subjektů do skupiny s počáteční léčbou heparinem (enoxaparinem nebo nefrakcionovaným heparinem) s následnou léčbou edoxabanem v dávce 60 mg jednou denně, nebo do skupiny s komparátorem. Ve skupině s komparátorem pacienti dostávali počáteční léčbu heparinem současně s warfarinem, který byl titrován na cílovou hodnotu INR 2,0 až 3,0, s následnou léčbou samotným warfarinem. Délka léčby se pohybovala od 3 měsíců do 12 měsíců a byla určena zkoušejícím na základě klinických parametrů pacienta.

Většina pacientů léčených edoxabanem byli běloši (69,6 %) a Asiaté (21,0 %), 3,8 % byli černoši, 5,3 % bylo zařazeno do kategorie „jiná rasa“.

Terapie trvala nejméně 3 měsíce u 3 718 (91,6 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 3 727 (91,4 %) subjektů léčených warfarinem; nejméně 6 měsíců u 3 495 (86,1 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 3 491 (85,6 %) subjektů léčených warfarinem; a 12 měsíců u 1 643 (40,5 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 1 659 (40,4 %) subjektů léčených warfarinem.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byla rekurence symptomatické VTE, definovaná jako soubor rekurentní symptomatické DVT, symptomatické PE bez fatálních následků a PE s fatálními následky

u subjektů v průběhu 12měsíčního období ve studii. Sekundární parametry účinnosti zahrnovaly kompozitní klinický parametr složený z rekurentní VTE a úmrtnost z jakýchkoli příčin.

Edoxaban v dávce 30 mg jednou denně byl použit u subjektů s jedním nebo více následujícími klinickými faktory: středně závažná porucha funkce ledvin (CrCL 30-50 ml/min); tělesná hmotnost ≤ 60 kg; souběžné použití specifických inhibitorů P-gp.

Ve studii Hokusai-VTE (tabulka 10) bylo prokázáno, že edoxaban je non-inferiorní vzhledem k warfarinu v primárním parametru účinnosti, rekurentní VTE, která se objevila u 130 ze 4 118 subjektů (3,2 %) ve skupině s edoxabanem oproti 146 ze 4 122 subjektů (3,5 %) ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ pro non-inferioritu]. Ve skupině s warfarinem byl medián doby v terapeutickém rozmezí (TTR; INR 2,0 až 3,0) 65,6 %. Ze subjektů, u kterých došlo k PE (s DVT nebo bez DVT), mělo 47 (2,8 %) subjektů ve skupině s edoxabanem a 65 (3,9 %) subjektů ve skupině s warfarinem rekurentní VTE [HR (95% CI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tabulka 10: Výsledky účinnosti ze studie Hokusai-VTE – mITT populace, celkové období studie

Primární cílový ukazatel ^a	Edoxaban 60 mg (redukovaná dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarin (N = 4 122)	Edoxaban vs. warfarin HR (95% CI) ^b hodnota p ^c
Všechny subjekty se symptomatickou rekurentní VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) hodnota p < 0,0001 (non-inferiorita)
PE s DVT nebo bez DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fatální PE nebo úmrtí, kde nelze vyloučit PE	24 (0,6)	24 (0,6)	
PE bez fatálních následků	49 (1,2)	59 (1,4)	
Pouze DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; DVT = hluboká žilní trombóza; mITT = modifikovaný léčebný záměr; HR = poměr rizik oproti warfarinu; n = počet subjektů s příhodami; N = počet subjektů v mITT populaci; PE = plicní embolie; VTE = venózní tromboembolie.

- ^a Primární cílový ukazatel účinnosti je hodnocená symptomatická rekurentní VTE (tj. kompozitní cílový ukazatel složený z DVT, PE bez fatálních následků a PE s fatálními následky).
- ^b HR, oboustranný CI vycházejí z Coxova regresního modelu proporcionálních rizik zahrnujícího léčbu a následující stratifikační faktory randomizace jako kovariáty: hlavní diagnózu (PE s DVT nebo bez DVT, pouze DVT), výchozí rizikové faktory (přechodné faktory, veškeré další) a potřebu dávky 30 mg edoxabanu / edoxabanu placebo při randomizaci (ano/ne).
- ^c Hodnota p je pro předem definovanou hranici non-inferiority 1,5.

U subjektů, které užívaly dávku redukovanou na 30 mg (převážně nízká tělesná hmotnost nebo snížená funkce ledvin), se rekurentní VTE objevila u 15 (2,1 %) subjektů ve skupině s edoxabanem a 22 (3,1 %) subjektů ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Sekundární kompozitní cílový ukazatel složený z rekurentní VTE a úmrtnost z jakýchkoli příčin se objevil u 138 subjektů (3,4 %) ve skupině s edoxabanem a u 158 subjektů (3,9 %) ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Výsledky pro úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) ve studii Hokusai-VTE byly 136 (3,3 %) u subjektů užívajících edoxaban v dávce 60 mg (redukované dávce 30 mg) oproti 130 (3,2 %) u warfarinu.

V analýze předem specifikovaných podskupin subjektů s PE bylo zjištěno, že 447 (30,6 %) subjektů léčených edoxabanem a 483 (32,2 %) subjektů léčených warfarinem mělo PE a NT-proBNP \geq 500 pg/ml. Primární parametr účinnosti se objevil u 14 (3,1 %) subjektů s edoxabanem a u 30 (6,2 %) subjektů s warfarinem [HR (95% CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Cílové ukazatele účinnosti pro předem specifikované hlavní podskupiny (s redukcí dávky podle potřeby), zahrnující věk, tělesnou hmotnost, pohlaví a stav funkce ledvin, byly konzistentní s primárními cílovými ukazateli účinnosti pro celkovou populaci hodnocenou ve studii.

Bezpečnost u pacientů s VTE (DVT a PE) ve studii Hokusai-VTE

Primárním cílovým ukazatelem bezpečnosti bylo klinicky relevantní krvácení (závažné nebo méně závažné klinicky relevantní).

V tabulce 11 jsou shrnuty hodnocené příhody krvácení pro analýzu bezpečnosti provedenou za období skutečné léčby („on-treatment“).

Došlo k významnému snížení rizika ve prospěch edoxabanu ve srovnání s warfarinem vzhledem k primárnímu cílovému ukazateli bezpečnosti, klinicky relevantnímu krvácení, složeného ze závažného krvácení nebo méně závažného klinicky relevantního krvácení (CRNM), který se vyskytl u 349 ze 4 118 subjektů (8,5 %) ve skupině s edoxabanem a u 423 ze 4 122 subjektů (10,3 %) ve skupině s warfarinem [HR (95 % CI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 pro superioritu].

Tabulka 11: Krvácivé příhody ve studii Hokusai-VTE – analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)^a

	Edoxaban 60 mg (redukováná dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarin (N = 4 122)
Klinicky relevantní krvácení (závažné a CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
Hodnota p	0,004 (pro superioritu)	
Závažné krvácení n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% CI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH s fatálními následky	0	6 (0,1)
ICH bez fatálních následků	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM krvácení		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Všechny případy krvácení		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
HR (95% CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Zkratky: ICH = intrakraniální krvácení; HR = poměr rizik oproti warfarinu; CI = interval spolehlivosti; N = počet subjektů v bezpečnostní populaci; n = počet příhod; CRNM = méně závažné klinicky relevantní

^a Období léčby („on-treatment“): doba od první dávky hodnoceného léku do poslední dávky plus 3 dny.

^b Primární cílový ukazatel bezpečnosti: klinicky relevantní krvácení (složené ze závažného a méně závažného klinicky relevantního krvácení).

V analýzách podskupin studie Hokusai-VTE se objevila příhoda závažného krvácení nebo méně závažného klinicky relevantního krvácení u 58 (7,9 %) subjektů s edoxabanem v redukované dávce 30 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg z důvodu tělesné hmotnosti ≤ 60 kg, středně závažné poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp, a u 92 (12,8 %) subjektů užívajících warfarin [HR (95% CI): 0,62 (0,44; 0,86)].

Ve studii Hokusai-VTE byl při porovnání edoxabanu a warfarinu čistý klinický výsledek (rekurentní VTE, závažné krvácení nebo úmrtnost z jakýchkoli příčin; mITT populace, celkové období studie), HR (95% CI) 1,00 (0,85; 1,18).

Pacienti podstupující kardioverzi

Byla provedena multicentrická, prospektivní, randomizovaná, otevřená studie se zaslepeným hodnocením cílového parametru (ENSURE-AF), která randomizovala 2199 subjektů (bez předchozí léčby perorálními antikoagulancii a předlěčených) s nevalvulární fibrilací síní naplánovanou ke kardioverzi, srovnávající jednou denně podávaný edoxaban 60 mg s enoxaparinem/warfarinem v dávce přizpůsobené k udržení INR v terapeutickém rozmezí 2,0-3,0 (randomizovaných v poměru 1:1), průměrná hodnota TTR při léčbě warfarinem činila 70,8 %. Bylo léčeno celkem 2149 subjektů a to buď edoxabanem (N = 1067) nebo enoxaparinem/warfarinem (N = 1082). Subjekty ve skupině léčené edoxabanem užívaly 30 mg jednou denně, pokud byl přítomen jeden nebo více z následujících klinických faktorů: středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30 -50 ml/min), nízká tělesná hmotnost (≤ 60 kg) nebo souběžné použití specifických inhibitorů P-gp. U většiny subjektů ve skupině užívající edoxaban i ve skupině užívající warfarin byla provedena kardioverze (u 83,7 %, respektive u 78,9 %) nebo byly subjekty autokonvertovány (6,6 %, respektive 8,6 %). Byly využity buď kardioverze s provedenou TEE (do 3 dnů od zahájení léčby) nebo konvenční kardioverze (nejméně 21 dní předchozí léčby). Subjekty byly léčeny po dobu 28 dní po kardioverzi.

Primární parametr účinnosti zahrnoval kombinaci cévní mozkové příhody, SEE, IM a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. U subjektů ve skupině užívající edoxaban (N = 1095) se celkově objevilo 5 (0,5 %; 95% CI 0,15 % - 1,06 %) těchto příhod a ve skupině užívající warfarin (N = 1104) 11 (1,0 %; 95% CI 0,50 % - 1,78 %) příhod; poměr pravděpodobností (*odds ratio*) 0,46 (95 % CI 0,12 – 1,43); soubor pro analýzu ITT populace pro celkové období studie s průměrnou dobou trvání 66 dnů.

Primární parametr bezpečnosti zahrnoval kombinaci závažného a méně závažného klinicky relevantního krvácení. U subjektů ve skupině užívající edoxaban (N = 1067) se celkově objevilo 16 (1,5 %; 95% CI 0,86 % - 2,42 %) těchto příhod a ve skupině užívající warfarin (N = 1082) 11 (1,0 %; 95% CI 0,51 % - 1,81 %) příhod; poměr pravděpodobností (*odds ratio*) 1,48 (95 % CI 0,64 – 3,55); soubor pro analýzu bezpečnosti – období skutečné léčby.

Tato výzkumná studie prokázala v případě kardioverze nízkou míru závažného i méně závažného klinicky relevantního krvácení a tromboembolie u obou léčebných skupin.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s edoxabanem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v prevenci arteriální trombózy, léčbě tromboembolie a prevenci tromboembolie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Edoxaban se absorbuje s maximální plazmatickou koncentrací do 1-2 hodin. Absolutní biologická dostupnost činí přibližně 62 %. Jídlo zvyšuje maximální expozici v různé míře, ale má minimální vliv na celkovou expozici. Ve studiích ENGAGE AF-TIMI 48 a Hokusai-VTE byl edoxaban podáván s jídlem nebo bez jídla. Edoxaban se špatně rozpouští při pH 6,0 nebo vyšším. Společné podávání inhibitorů protonové pumpy nemělo žádný relevantní vliv na expozici edoxabanu.

Distribuce

Dispozice je bifazická. Střední distribuční objem je 107 l se směrodatnou odchylkou 19,9 l. Vazba na plazmatické proteiny *in vitro* je přibližně 55 %. Při dávkování jednou denně neexistuje žádná klinicky relevantní akumulace edoxabanu (poměr akumulace 1,14). Koncentrace v ustáleném stavu jsou dosaženy do 3 dnů.

Biotransformace

V plazmě převažuje edoxaban v nezměněné formě. Edoxaban se metabolizuje hydrolyzou (zprostředkovanou karboxylesterázou 1), konjugací nebo oxidací enzymem CYP3A4/5 (< 10 %). Edoxaban má tři aktivní metabolity; převažující metabolit (M-4), který se tvoří hydrolyzou, je účinný a u zdravých subjektů dosahuje méně než 10 % expozice mateřské sloučeniny. Expozice jiným metabolitům je nižší než 5 %. Edoxaban je substrátem pro efluxní transportér P-glykoprotein (P-gp), není však substrátem pro vychytávací přenašeče, např. transportní polypeptid pro organické anionty OATP1B1, přenašeče organických aniontů OAT1 nebo OAT3 nebo přenašeč organických kationtů OCT2. Jeho účinný metabolit je substrátem pro OATP1B1.

Eliminace

U zdravých subjektů se celková clearance odhaduje na 22 (\pm 3) l/hod; 50 % se vyloučí ledvinami (11 l/hod). Renální clearance se podílí přibližně na 35 % podané dávky. Metabolismus a biliární/intestinální exkrece představují zbývající clearance. Poločas $t_{1/2}$ při perorálním podání je 10-14 hodin.

Linearita/nelinearita

U zdravých subjektů vykazuje edoxaban farmakokinetiku přibližně úměrnou dávce při dávkách 15 mg až 60 mg.

Zvláštní populace

Starší osoby

Po zohlednění funkce ledvin a tělesné hmotnosti neměl věk žádný další klinicky významný vliv na farmakokinetiku edoxabanu ve farmakokinetické analýze populací pivotní studie fáze 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Pohlaví

Po zohlednění tělesné hmotnosti nemělo pohlaví žádný další klinicky významný vliv na farmakokinetiku edoxabanu ve farmakokinetické analýze populací studie fáze 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnický původ

Ve farmakokinetické analýze populací studie ENGAGE AF-TIMI 48 byly maximální a celková expozice u pacientů asijského původu a u pacientů jiného než asijského původu srovnatelné.

Porucha funkce ledvin

Plazmatická AUC u subjektů s mírnou (CrCL > 50-80 ml/min), středně závažnou (CrCL 30-50 ml/min) a závažnou (CrCL < 30 ml/min, avšak ne na dialýze) poruchou funkce ledvin byla zvýšená o 32 %, 74 %, respektive o 72 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se profil metabolitů mění a tvoří se větší množství aktivních metabolitů. Mezi plazmatickou koncentrací edoxabanu a anti-FXa aktivitou existuje lineární korelace bez ohledu na renální funkci.

U subjektů s ESRD, které podstupovaly peritoneální dialýzu, byla o 93 % vyšší celková expozice ve srovnání se zdravými subjekty.

Farmakokinetický model populací naznačuje, že expozice je přibližně dvojnásobná u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCL 15-29 ml/min) oproti pacientům s normální funkcí ledvin.

Anti-FXa aktivita dle kategorie CrCL

V tabulce 12 je uvedena anti-FXa aktivita edoxabanu dle kategorie CrCL pro každou indikaci.

Tabulka 12: Anti-FXa aktivita edoxabanu dle clearance kreatininu

Edoxaban dávka	CrCL (ml/min)	Edoxaban anti-FXa aktivita po podání dávky (IU/ml) ¹	Edoxaban anti-FXa aktivita před podáním dávky (IU/ml) ²
Medián [rozmezí 2,5-97,5%]			
Prevence mozkové příhody a systémové embolie: NVAf			
30 mg 1x denně	≥ 30 až ≤ 50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg 1x denně*	> 50 až ≤ 70	4,52 [0,38–7,64]	0,83 [0,16–2,61]
	> 70 až ≤ 90	4,12 [0,19–7,55]	0,68 [0,05–2,33]
	> 90 až ≤ 110	3,82 [0,36–7,39]	0,60 [0,14–3,57]
	> 110 až ≤ 130	3,16 [0,28–6,71]	0,41 [0,15–1,51]
	> 130	2,76 [0,12–6,10]	0,45 [0,00–3,10]
Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTE)			
30 mg 1x denně	≥ 30 až ≤ 50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg 1x denně*	> 50 až ≤ 70	3,42 [0,19–6,13]	0,34 [0,00–3,10]
	> 70 až ≤ 90	2,97 [0,24–5,82]	0,24 [0,00–1,77]
	> 90 až ≤ 110	2,82 [0,14–5,31]	0,20 [0,00–2,52]
	> 110 až ≤ 130	2,64 [0,13–5,57]	0,17 [0,00–1,86]
	> 130	2,39 [0,10–4,92]	0,13 [0,00–2,43]

*Snížení dávky na 30 mg z důvodu nízké tělesné hmotnosti ≤ 60 kg nebo souběžného podávání specifických inhibitorů P-glykoproteinu (P-gp)

¹ „Po podání dávky“ je ekvivalentní C_{max} (vzorky „po podání dávky“ byly odebrány za 1-3 hodiny po podání edoxabanu).

² „Před podáním dávky“ je ekvivalentní C_{min}.

Přestože léčba edoxabanem nevyžaduje rutinní monitorování, je možné účinek na antikoagulaci odhadnout pomocí kalibrované kvantitativní analýzy anti-FXa aktivity, což může pomoci při klinickém rozhodování v určitých situacích, jako např. při předávkování a při urgentním chirurgickém zákroku (viz také bod 4.4).

Hemodialýza

Hemodialýza probíhající 4 hodiny snížila celkovou expozici edoxabanu o méně než 9 %.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater byla zjištěna srovnatelná farmakokinetika a farmakodynamika jako v odpovídající kontrolní skupině zdravých subjektů. Edoxaban nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost

Ve farmakokinetické analýze populací ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 u NVAF byly C_{\max} a AUC u pacientů s nízkým mediánem tělesné hmotnosti (55 kg) zvýšené o 40 %, resp. o 13 %, ve srovnání s pacienty s vysokým mediánem tělesné hmotnosti (84 kg). V klinických studiích fáze 3 (obě indikace, NVAF i VTE) byla pacientům s tělesnou hmotností ≤ 60 kg snížena dávka edoxabanu na 50 % s podobnou účinností a menším výskytem krvácení ve srovnání s warfarinem.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

PT, INR, aPTT a anti-FXa aktivita lineárně koreluje s koncentrací edoxabanu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu nebo fototoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxikologie

Při podávání vyšších dávek edoxabanu potkanům a králíkům byl zaznamenán výskyt vaginálního krvácení, které však nemělo žádný vliv na reprodukci rodičovské populace potkanů.

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu.

V reprodukčních studiích na zvířatech byl u králíků prokázán zvýšený výskyt změn na žlučníku při dávkách 200 mg/kg, což je přibližně 65násobek maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) 60 mg/den, která vychází z celkového tělesného povrchu v mg/m^2 . Ke zvýšenému výskytu odúmrti plodu po implantaci došlo u potkanů při dávce 300 mg/kg/den (přibližně 49násobek MRHD) a u králíků při dávce 200 mg/kg/den (přibližně 65násobek MRHD).

Edoxaban byl vylučován do mateřského mléka laktujících samic potkanů.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Léčivá látka edoxaban-tosylát přetrvává v životním prostředí (pokyny k likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mannitol (E421)

Předbobtnalý škrob

Krospovidon

Hyprolosa

Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva:

Hypromelosa (E464)

Makrogol 8000

Oxid titaničitý (E171)

Mastek

Karnaubský vosk

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry. Krabička s 10 potahovanými tabletami.

PVC/Al perforované blistry s jednotlivými dávkami, obsahující 10 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/993/001

EU/1/15/993/016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. června 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lixiana 30 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 30 mg (jako edoxabani tosilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžové potahované tablety kulatého tvaru (průměr 8,5 mm) s vyraženým označením „DSC L30“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory, jakými jsou kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA).

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence rekurentních DVT a PE u dospělých (u hemodynamicky nestabilních pacientů s PE viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie

Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg jednou denně.

Léčba edoxabanem u pacientů s NVAF má být dlouhodobá.

Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentních DVT a PE (VTE)

Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg jednou denně následující po zahájení léčby parenterálním antikoagulanciem podávaným po dobu nejméně 5 dnů (viz bod 5.1). Edoxaban a iniciální parenterální antikoagulancium nemají být podávány současně.

Trvání terapie při léčbě DVT a PE (žilní tromboembolické příhody, VTE) a při prevenci rekurentní VTE má být upraveno individuálně po pečlivém vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4). Terapie trvajících krátkou dobu (nejméně 3 měsíce) má vycházet z přechodných rizikových faktorů (např. nedávného chirurgického zákroku, traumatu, imobilizace) a terapie trvajících delší dobu mají vycházet z trvalých rizikových faktorů nebo idiopatické DVT nebo PE.

Při NVAF a VTE je doporučená dávka 30 mg edoxabanu jednou denně u pacientů s jedním nebo více následujícími klinickými faktory:

- Středně závažná nebo závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCL) 15-50 ml/min)
- Nízká tělesná hmotnost ≤ 60 kg
- Souběžné užívání následujících inhibitorů P-glykoproteinu (P-gp): cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol.

Tabulka 1: Přehled dávkování při NVAF a VTE (DVT a PE)

Souhrnný průvodce dávkováním		
Doporučená dávka		60 mg jednou denně
Doporučené dávkování pro pacienty s jedním nebo více následujícími klinickými faktory:		
Porucha funkce ledvin	<i>Středně závažná nebo závažná (CrCL 15-50 ml/min)</i>	30 mg jednou denně
Nízká tělesná hmotnost	≤ 60 kg	
Inhibitory P-gp	<i>Cyklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol</i>	

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Lixiana, má se dávka užít okamžitě a pak se má pokračovat následující den užitím jedné dávky podle doporučení. Pacient nemá zdvojnásobovat předepsanou dávku ve stejný den, aby nahradil vynechanou dávku.

Přechod na přípravek Lixiana a z přípravku Lixiana

U pacientů s NVAF a VTE je důležitá nepřetržitá antikoagulační terapie. Mohou nastat situace, které vyžadují změnu antikoagulační terapie (tabulka 2).

Tabulka 2: Změna terapie

Přechod na přípravek Lixiana		
Z	Na	Doporučení
Antagonista vitamínu K	Lixiana	Ukončete podávání antagonisty vitamínu K a začněte podávat přípravek Lixiana, když mezinárodně normalizovaný poměr (INR) je $\leq 2,5$.
Jiná perorální antikoagulancia než antagonisty vitamínu K <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroxaban • apixaban 	Lixiana	Ukončete podávání dabigatranu, rivaroxabanu nebo apixabanu a v době, kdy měla být podána další dávka perorálního antikoagulancia, začněte podávat přípravek Lixiana (viz bod 5.1).
Parenterální antikoagulancia	Lixiana	Tyto léčivé přípravky se nemají podávat současně. Subkutánní antikoagulancia (tj. nízkomolekulární hepariny, fondaparinux): Ukončete subkutánní podávání antikoagulancia a v době, kdy měla být podána další dávka subkutánně podávaného antikoagulancia, začněte podávat přípravek Lixiana.
		Intravenózně podávaný nefrakcionovaný heparin (UFH): Přerušete infuzi a o 4 hodiny později začněte podávat přípravek Lixiana.

Přechod z přípravku Lixiana		
Z	Na	Doporučení
Lixiana	Antagonista vitamínu K	<p>Během přechodu z přípravku Lixiana na antagonistu vitamínu K existuje možnost nedostatečné antikoagulace. Během jakéhokoliv přechodu na alternativní antikoagulancium je třeba zajistit kontinuální adekvátní antikoagulaci.</p> <p><i>Perorální možnost:</i> Pacientům, kteří v současnosti užívají dávku 60 mg, podávejte přípravek Lixiana v dávce 30 mg jednou denně spolu s vhodnou dávkou antagonisty vitamínu K.</p> <p>Pacientům, kteří v současnosti užívají dávku 30 mg (z důvodu jednoho nebo více z následujících klinických faktorů: středně závažná až závažná porucha funkce ledvin (CrCL 15-50 ml/min), nízká tělesná hmotnost nebo použití s některými inhibitory P-gp), podávejte přípravek Lixiana v dávce 15 mg jednou denně spolu s vhodnou dávkou antagonisty vitamínu K.</p> <p>Pacienti nemají užívat úvodní dávku antagonisty vitamínu K za účelem rychlého dosažení stabilní hodnoty INR mezi 2 a 3. Doporučuje se vzít v úvahu udržovací dávku antagonisty vitamínu K a to, zda pacient dříve užíval antagonistu vitamínu K, nebo v souladu s místní praxí použít platný léčebný algoritmus pro antagonisty vitamínu K řízený INR.</p> <p>Jakmile je dosaženo stabilní hodnoty INR $\geq 2,0$, má se podávání přípravku Lixiana ukončit. U většiny pacientů (85 %) by mělo být možné dosáhnout INR $\geq 2,0$ v průběhu 14 dnů souběžného podávání přípravku Lixiana a antagonisty vitamínu K. Po 14 dnech se doporučuje podávání přípravku Lixiana ukončit a pokračovat v titrování dávky antagonisty vitamínu K do dosažení hodnoty INR mezi 2 a 3.</p> <p>V průběhu prvních 14 dnů souběžné léčby se doporučuje měřit INR minimálně 3krát těsně před užitím denní dávky přípravku Lixiana, aby se minimalizoval vliv přípravku Lixiana na hodnotu INR. Souběžné podávání přípravku Lixiana a antagonisty vitamínu K může zvýšit INR po podání přípravku Lixiana až o 46 %.</p> <p><i>Parenterální možnost:</i> Ukončete podávání přípravku Lixiana a v době, kdy měla být podána další dávka přípravku Lixiana, podejte parenterální antikoagulancium a antagonistu vitamínu K. Jakmile je dosaženo stabilní hodnoty INR $\geq 2,0$, má se podávání parenterálního antikoagulancia ukončit a pokračovat v podávání antagonisty vitamínu K.</p>

Přechod z přípravku Lixiana		
Z	Na	Doporučení
Lixiana	Jiná perorální antikoagulancia než antagonistu vitamínu K	Ukončete podávání přípravku Lixiana a v době, kdy měla být podána další dávka přípravku Lixiana, začněte podávat jiné antikoagulancium než antagonistu vitamínu K.
Lixiana	Parenterální antikoagulancia	Tyto látky se nemají podávat současně. Ukončete podávání přípravku Lixiana a v době, kdy měla být podána další dávka přípravku Lixiana, začněte podávat parenterální antikoagulancium.

Zvláštní populace

Posouzení renální funkce

- Renální funkce se má posoudit před zahájením léčby přípravkem Lixiana u všech pacientů výpočtem clearance kreatininu (CrCL), aby bylo možné vyloučit pacienty v konečném stadiu renálního onemocnění (tj. CrCL < 15 ml/min), podat správnou dávku přípravku Lixiana pacientům s CrCL 15-50 ml/min (30 mg jednou denně) a pacientům s CrCL > 50 ml/min (60 mg jednou denně) a aby bylo možné rozhodnout o použití přípravku Lixiana u pacientů se zvýšenou clearance kreatininu (viz bod 4.4).
- Renální funkce se má posoudit také při podezření na změnu renální funkce v průběhu léčby (např. při hypovolémii, dehydrataci a v případě souběžného použití některých léčivých přípravků).

Metoda, která byla použita při posuzování renální funkce (CrCL v ml/min) v průběhu klinického vývoje přípravku Lixiana, byla metoda podle Cockcrofta a Gaulta. Vzorec je následující:

- Pro kreatinin v $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{věk [roky]}) \times \text{hmotnost [kg]} (\times 0,85 \text{ pro ženy})}{\text{sérový kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Pro kreatinin v mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{věk [roky]}) \times \text{hmotnost [kg]} (\times 0,85 \text{ pro ženy})}{72 \times \text{sérový kreatinin [mg/dl]}}$$

Doporučuje se použití této metody při posuzování CrCL pacientů před léčbou a v průběhu léčby přípravkem Lixiana.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CrCL > 50-80 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lixiana 60 mg jednou denně.

U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (CrCL 15-50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně (viz bod 5.2).

U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) (CrCL < 15 ml/min) nebo u pacientů na dialýze se použití přípravku Lixiana nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Lixiana je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (viz bod 4.3).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se použití přípravku Lixiana nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučená dávka přípravku Lixiana 60 mg jednou denně (viz bod 5.2). Přípravek Lixiana se má používat s opatrností u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením funkce jater (viz bod 4.4).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (ALT/AST >2 x horní limit normálu) nebo celkovým bilirubinem $\geq 1,5$ x horní limit normálu byli ze studií vyloučeni. Proto se má přípravek Lixiana u této populace používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před zahájením podávání přípravku Lixiana se mají provést funkční jaterní testy.

Tělesná hmotnost

U pacientů s tělesnou hmotností ≤ 60 kg je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Starší osoby

Není nutné žádné snížení dávky (viz bod 5.2).

Pohlaví

Není nutné žádné snížení dávky (viz bod 5.2).

Souběžné použití přípravku Lixiana s inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)

U pacientů, kteří souběžně užívají přípravek Lixiana a následující inhibitory P-gp: cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol, je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně (viz bod 4.5).

Při souběžném použití amiodaronu, chinidinu nebo verapamilu není nutné žádné snížení dávky (viz bod 4.5).

Použití přípravku Lixiana s jinými inhibitory P-gp včetně inhibitorů HIV proteázy nebylo zkoumáno.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lixiana u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti podstupující kardioverzi

Léčba přípravkem Lixiana může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze. U pacientů podstupujících kardioverzi řízenou transezofageální echokardiografií (TEE), kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba přípravkem Lixiana zahájena nejméně **2 hodiny** před kardioverzí, aby byla zajištěna odpovídající antikoagulace (viz body 5.1 a 5.2). V den zákroku se má kardioverze provést v průběhu 12 hodin od podání přípravku Lixiana.

Pro všechny pacienty podstupující kardioverzi: Před provedením kardioverze je třeba u všech pacientů prověřit, že pacient užil přípravek Lixiana tak, jak bylo předepsáno. Při rozhodování o zahájení léčby a o jejím trvání se musí vzít v úvahu pokyny dané doporučením pro antikoagulační léčbu pacientů podstupujících kardioverzi.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Lixiana se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Klinicky významné aktivní krvácení.
- Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení.

- Léze nebo stav, který je považován za významné riziko závažného krvácení. Mohou mezi ně patřit současné nebo nedávno prodělané ulcerace gastrointestinálního traktu, přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku.
- Nekontrolovaná těžká hypertenze.
- Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparinem, dalteparinem atd.), heparinovými deriváty (fondaparinuxem atd.), perorálními antikoagulancii (warfarinem, dabigatran etexilátem, rivaroxabanem, apixabanem atd.) se nedoporučuje s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z perorální antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Lixiana 15 mg není indikován k monoterapii, jelikož ta může vést ke snížené účinnosti. Je indikován pouze pro přechod z přípravku Lixiana 30 mg (u pacientů s jedním nebo více klinickými faktory pro zvýšení expozice viz tabulka 1). na antagonisty vitamínu K, spolu s příslušnou dávkou antagonisty vitamínu K (viz tabulka 2, bod 4.2).

Riziko krvácení

Edoxaban zvyšuje riziko krvácení a může způsobit závažné, potenciálně smrtelné krvácení. Při použití přípravku Lixiana, stejně jako při použití jiných antikoagulancií, se doporučuje opatrnost u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Lixiana je třeba přerušit (viz body 4.8 a 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby edoxabanem v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K častěji pozorováno slizniční krvácení (např. epistaxe, gingivální, gastrointestinální, genitourinální krvácení) a anémie. Proto kromě adekvátního klinického sledování, pokud je to vhodné, může být laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu přínosem pro detekci okultního krvácení.

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se po zahájení léčby neobjeví známky a příznaky krvácivých komplikací a anémie (viz bod 4.8). Při jakémkoli nevysvětlitelném poklesu hladin hemoglobinu nebo krevního tlaku je třeba hledat místo krvácení.

Antikoagulační účinek edoxabanu nelze spolehlivě monitorovat standardními laboratorními testy. Specifická látka na zvrácení antikoagulačního účinku edoxabanu není dostupná (viz bod 4.9).

Hemodialýza významně nepřispívá ke clearance edoxabanu (viz bod 5.2).

Starší osoby

U starších pacientů se má přípravek Lixiana souběžně s kyselinou acetylsalicylovou používat s opatrností kvůli možnému vyššímu riziku krvácení (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

Plazmatická AUC u subjektů s mírnou (CrCL > 50-80 ml/min), středně závažnou (CrCL 30-50 ml/min) a závažnou (CrCL < 30 ml/min, avšak ne na dialýze) poruchou funkce ledvin byla zvýšená o 32 %, 74 %, resp. o 72 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (snížení dávky viz bod 4.2).

U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nebo u pacientů na dialýze se použití přípravku Lixiana nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Renální funkce u NVAF

U edoxabanu byla v porovnání s dobře nastaveným režimem léčby warfarinem pozorována tendence ke snižování účinnosti při zvyšující se clearance kreatininu (viz bod 5.1). Proto se má edoxaban používat u pacientů s NVAF a vysokou clearance kreatininu pouze po pečlivém posouzení rizika tromboembolie a krvácení u každého případu jednotlivě.

Posouzení renální funkce: CrCL se má sledovat na začátku léčby u všech pacientů a následně, pokud je to klinicky indikováno (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Lixiana se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Přípravek Lixiana se má používat s opatrností u pacientů s mírným nebo středně těžkým poškozením funkce jater (viz bod 4.2).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (ALT/AST >2 x horní limit normálu) nebo celkovým bilirubinem $\geq 1,5$ x horní limit normálu byli ze studií vyloučeni. Proto se má přípravek Lixiana u této populace používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před zahájením podávání přípravku Lixiana se mají provést funkční jaterní testy.

U pacientů léčených přípravkem Lixiana po dobu delší než 1 rok se doporučuje pravidelné sledování funkce jater.

Přerušeni léčby z důvodu chirurgického zákroku a jiných intervencí

Je-li nutné přerušit antikoagulační léčbu, aby se snížilo riziko krvácení při chirurgických či jiných zákrocích, má se ukončit podávání přípravku Lixiana co nejdříve, pokud možno nejméně 24 hodin před zákrokem.

Při rozhodování, zda by měl být zákrok odložen až do doby, kdy uplyne 24 hodin od poslední dávky přípravku Lixiana, se má zvážit zvýšené riziko krvácení vzhledem k naléhavosti intervence. Přípravek Lixiana se má po chirurgických či jiných zákrocích začít znovu podávat, jakmile je zajištěna odpovídající hemostáza, přičemž doba do nástupu antikoagulačního léčebného účinku edoxabanu je 1-2 hodiny. Není-li možné podávat v průběhu chirurgické intervence nebo po ní perorální léčivé přípravky, zvažte podání parenterálního antikoagulancia a pak přejděte na perorální podávání přípravku Lixiana jednou denně (viz bod 4.2).

Antikoagulancia, antiagregancia a trombolytika

Souběžné použití léků ovlivňujících hemostázu může zvýšit riziko krvácení. Mezi takové léky patří kyselina acetylsalicylová (ASA), inhibitory receptoru destiček P2Y₁₂, jiná antitrombotika, fibrinolytická terapie a dlouhodobě podávané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) (viz bod 4.5).

Umělé srdeční chlopně a středně závažná až závažná mitrální stenóza

Edoxaban nebyl hodnocen u pacientů s mechanickými srdečními chlopněmi, u pacientů v průběhu prvních 3 měsíců po implantaci bioprostetické srdeční chlopně s atriální fibrilací nebo bez ní ani u pacientů se středně závažnou až závažnou mitrální stenózou. Proto se použití edoxabanu u těchto pacientů nedoporučuje.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii

Přípravek Lixiana se nedoporučuje jako alternativa nefrakcionovaného heparinu u hemodynamicky nestabilních pacientů s plicní embolií nebo u těch, kterým může být provedena trombolýza nebo plicní embolektomie, jelikož bezpečnost a účinnost edoxabanu nebyly v těchto klinických situacích stanoveny.

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním

Účinnost a bezpečnost edoxabanu v léčbě a/nebo prevenci VTE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním nebyla stanovena.

Laboratorní koagulační parametry

Přestože léčba edoxabanem nevyžaduje rutinní monitorování, je možné účinek na antikoagulaci odhadnout pomocí kalibrované kvantitativní analýzy anti-FXa aktivity, což může pomoci při klinickém rozhodování v určitých situacích, jako např. při předávkování a při urgentním chirurgickém zákroku (viz také bod 5.2).

Edoxaban prodlužuje standardní koagulační testy, např. protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), což je důsledkem inhibice faktoru Xa. Zaznamenané změny těchto koagulačních testů při očekávané léčebné dávce jsou však malé, velmi kolísají a nelze je použít ke sledování antikoagulačního účinku edoxabanu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Edoxaban se absorbuje převážně v horní části zažívacího traktu. Proto léčivé přípravky nebo chorobné stavy, které zrychlují vyprazdňování žaludku a motilitu střev, mohou snižovat rozpouštění a absorpci edoxabanu.

Inhibitory P-gp

Edoxaban je substrátem pro efluxní transportér P-gp. Ve studiích farmakokinetiky vedlo souběžné podávání edoxabanu s inhibitory P-gp: cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem, ketokonazolem, chinidinem nebo verapamilem ke zvýšení plazmatické koncentrace edoxabanu. Souběžné použití edoxabanu s cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem nebo ketokonazolem vyžaduje snížení dávky na 30 mg jednou denně. Na základě klinických údajů souběžné použití edoxabanu s chinidinem, verapamilem nebo amiodaronem nevyžaduje snížení dávky (viz bod 4.2). Použití edoxabanu s jinými inhibitory P-gp včetně inhibitorů HIV proteázy nebylo zkoumáno.

Přípravek Lixiana v dávce 30 mg jednou denně je nutné podávat při souběžném použití s následujícími inhibitory P-gp:

- *Cyklosporin*: současné podání jedné dávky 500 mg cyklosporinu s jednou dávkou 60 mg edoxabanu zvýšilo AUC a C_{max} edoxabanu o 73 %, resp. o 74 %.
- *Dronedaron*: dronedaron v dávce 400 mg dvakrát denně podávaný po dobu 7 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 5. den zvýšil AUC a C_{max} edoxabanu o 85 %, resp. o 46 %.
- *Erythromycin*: erythromycin v dávce 500 mg čtyřikrát denně podávaný po dobu 8 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 7. den zvýšil AUC a C_{max} edoxabanu o 85 %, resp. o 68 %.
- *Ketokonazol*: ketokonazol v dávce 400 mg jednou denně podávaný po dobu 7 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 4. den zvýšil AUC a C_{max} edoxabanu o 87 %, resp. o 89 %.

Podávání přípravku Lixiana v dávce 60 mg jednou denně se doporučuje při souběžném použití s následujícími inhibitory P-gp:

- *Chinidin*: chinidin v dávce 300 mg jednou denně 1. a 4. den a třikrát denně 2. a 3. den, s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 3. den zvýšil AUC edoxabanu za 24 hodin o 77 % a C_{max} o 85 %.
- *Verapamil*: verapamil v dávce 240 mg jednou denně podávaný po dobu 11 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 10. den zvýšil AUC a C_{max} edoxabanu přibližně o 53 %.
- *Amiodaron*: souběžné podávání amiodaronu 400 mg jednou denně s edoxabanem 60 mg jednou denně zvýšilo AUC o 40 % a C_{max} o 66 %. Toto zvýšení nebylo považováno za klinicky významné. Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 zabývající se NVAf byly výsledky účinnosti a bezpečnosti podobné u subjektů se souběžným podáváním amiodaronu a bez souběžného podávání amiodaronu.

Induktory P-gp

Souběžné podávání edoxabanu s induktorem P-gp rifampicinem vedlo k poklesu střední hodnoty AUC edoxabanu a zkrácení poločasu, s možným poklesem farmakodynamického účinku. Současné

podání edoxabanu s jinými induktory P-gp (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou) může vést ke snížení plazmatických koncentrací edoxabanu. Při společném podávání s induktory P-gp se má edoxaban používat s opatrností.

Substráty P-gp

Digoxin: společné podávání edoxabanu v dávce 60 mg jednou denně 1. až 14. den s opakovanou dávkou digoxinu 0,25 mg dvakrát denně (8. a 9. den) a 0,25 mg jednou denně (10. až 14. den) zvýšilo C_{max} edoxabanu o 17 % bez významného účinku na AUC nebo renální clearance v ustáleném stavu. Při hodnocení účinků edoxabanu na farmakokinetiku digoxinu došlo ke zvýšení C_{max} digoxinu přibližně o 28 % a AUC o 7 %. To nebylo považováno za klinicky relevantní. Při podávání přípravku Lixiana s digoxinem není nutná žádná úprava dávky.

Antikoagulancia, antiagregancia a NSAID

Antikoagulancia: společné podávání edoxabanu s jinými antikoagulancii je kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.3).

Kyselina acetylsalicylová (ASA): společné podávání ASA (100 mg nebo 325 mg) a edoxabanu zvýšilo dobu krvácivosti vzhledem ke kterémukoli z těchto přípravků podaných samostatně. Společné podávání vysokých dávek ASA (325 mg) zvýšilo C_{max} a AUC edoxabanu v ustáleném stavu o 35 %, resp. o 32 %. Dlouhodobé souběžné podávání vysokých dávek ASA (325 mg) a edoxabanu se nedoporučuje. Souběžné podávání vyšších dávek ASA než 100 mg se má provádět pouze pod lékařským dohledem.

V klinických studiích bylo povoleno souběžné použití ASA (v nízké dávce ≤ 100 mg/den), jiných antiagregancií a thienopyridinů a vedlo k přibližně 2násobnému nárůstu závažného krvácení ve srovnání s terapií bez souběžné léčby, i když v podobné míře ve skupinách s edoxabanem a warfarinem (viz bod 4.4). Společné podávání nízké dávky ASA (≤ 100 mg) neovlivnilo maximální ani celkovou expozici edoxabanu, ani po jedné dávce, ani v ustáleném stavu.

Edoxaban lze podávat společně s ASA v nízké dávce (≤ 100 mg/den).

Inhibitory krevních destiček: ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 bylo povoleno souběžné použití thienopyridinů (např. klopidogrelu) v monoterapii a vedlo ke zvýšení klinicky relevantního krvácení. Při použití edoxabanu však bylo riziko krvácení nižší ve srovnání s warfarinem (viz bod 4.4).

Existují velmi omezené zkušenosti při použití edoxabanu s duální antiagregační léčbou nebo fibrinolytickými látkami.

NSAID: společné podávání naproxenu a edoxabanu zvýšilo dobu krvácivosti vzhledem ke kterémukoli z těchto přípravků při samostatném podávání. Naproxen neměl žádný vliv na C_{max} a AUC edoxabanu. V klinických studiích vedlo společné podávání NSAID ke zvýšení klinicky relevantního krvácení. Dlouhodobé používání NSAID s edoxabanem se nedoporučuje.

Účinek edoxabanu na jiné léčivé přípravky

Edoxaban zvýšil C_{max} souběžně podávaného digoxinu o 28 %; AUC však nebyla ovlivněna. Edoxaban neměl žádný vliv na C_{max} a AUC chinidinu.

Edoxaban snížil C_{max} a AUC souběžně podávaného verapamilu o 14 %, resp. o 16 %.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby edoxabanem zabránit otěhotnění.

Těhotenství

Bezpečnost a účinnost edoxabanu u těhotných žen nebyly stanoveny. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k možné reprodukční toxicitě, známému riziku krvácení

a důkazu, že edoxaban prochází placentou, je přípravek Lixiana kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Bezpečnost a účinnost edoxabanu u kojících žen nebyly stanoveny. Údaje z experimentů na zvířatech signalizují, že je edoxaban vylučován do mateřského mléka. Proto je podávání přípravku Lixiana během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie užívání edoxabanu u lidí s cílem vyhodnotit účinky na fertilitu. Ve studii samčí a samičí fertility na potkanech nebyly pozorovány žádné účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lixiana nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost edoxabanu byla hodnocena ve dvou studiích fáze 3, do kterých bylo zahrnuto 21 105 pacientů s NVAF (studie ENGAGE AF-TIMI 48) a 8 292 pacientů s VTE (DVT a PE) (studie Hokusai-VTE).

Průměrná expozice edoxabanu v dávce 60 mg (zahrnující redukovanou dávku 30 mg) byla 2,5 roku u 7 012 pacientů ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 a 251 dnů u 4 118 pacientů ve studii Hokusai-VTE. Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 2 256 (32,2 %) pacientů léčených edoxabanem v dávce 60 mg (redukovanou dávkou 30 mg) ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 a u 1 249 (30,3 %) pacientů ve studii Hokusai-VTE.

V obou studiích byly nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s krvácením při podávání edoxabanu v dávce 60 mg za hodnocených podmínek krvácení do měkkých tkání kůže (až 5,9 %) a epistaxe (až 4,7 %), zatímco vaginální krvácení (9,0 %) bylo nejčastějším nežádoucím účinkem souvisejícím s krvácením pouze ve studii Hokusai-VTE.

Krvácení může nastat na jakémkoli místě a může být závažné, a dokonce fatální (viz bod 4.4). Jinými častými nežádoucími účinky při podávání edoxabanu byly anémie, vyrážka a abnormální funkční jaterní testy.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 3 je uveden přehled nežádoucích účinků ze dvou pivotních studií fáze 3 u pacientů s VTE (DVT a PE) (studie Hokusai-VTE) a fibrilací síní (studie ENGAGE AF-TIMI 48) zahrnující obě indikace. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů a frekvence za pomoci následující konvence:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Přehled nežádoucích účinků pro NVAF a VTE

Třídy orgánových systémů	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	
Anémie	Časté
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné
Alergický edém	Vzácné
Poruchy nervového systému	
Závratě	Časté
Bolest hlavy	Časté
Intrakraniální krvácení (ICH)	Méně časté
Subarachnoidální krvácení	Vzácné
Poruchy oka	
Krvácení spojivky/skléry	Méně časté
Nitrooční krvácení	Méně časté
Srdeční poruchy	
Perikardiální krvácení	Vzácné
Cévní poruchy	
Jiné krvácení	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Bolest břicha	Časté
Krvácení v dolní části zažívacího traktu	Časté
Krvácení v horní části zažívacího traktu	Časté
Orální krvácení / krvácení z faryngu	Časté
Nauzea	Časté
Retroperitoneální krvácení	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	
Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	Časté
Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	Časté
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Méně časté
Zvýšené hladiny transamináz	Méně časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Krvácení do měkkých tkání kůže	Časté
Vyrážka	Časté
Svědění	Časté
Kopřivka	Méně časté

Třídy orgánových systémů	Frekvence
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Intramuskulární krvácení (bez kompartment syndromu)	Vzácné
Nitrokloubní krvácení	Vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	
Makroskopická hematurie / krvácení z močové trubice	Časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Vaginální krvácení ¹	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě vpichu	Časté
Vyšetření	
Abnormální funkční jaterní test	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Krvácení v místě operace	Méně časté
Subdurální krvácení	Vzácné
Krvácení v souvislosti s výkonem	Vzácné

¹ Četnost hlášení vychází z populace žen v klinických studiích. Vaginální krvácení bylo hlášeno často u žen do 50 let věku, zatímco méně často bylo hlášeno u žen nad 50 let věku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání přípravku Lixiana spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo jakéhokoli orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 Léčba krvácení). V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby edoxabanem v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K mnohem častěji pozorováno slizniční krvácení (např. epistaxe, gastrointestinální krvácení, urogenitální krvácení) a anémie. Při posuzování stavu může být potřeba, pokud je to shledáno vhodným, kromě adekvátního klinického sledování pacientů provést laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu pro detekci okultního krvácení. Riziko krvácení bude možná zvýšeno u některých skupin pacientů, například osob s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz Riziko krvácení v bodě 4.4). Menstruační krvácení může být intenzivnější a/nebo prodloužené. Hemoragické komplikace se mohou projevat jako celková slabost, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok.

V souvislosti s užíváním přípravku Lixiana byly hlášeny známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfuze. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování edoxabanem může vést ke krvácení. Zkušenosti s případy předávkování jsou velmi omezené.

Specifické antidotum blokující farmakodynamický účinek edoxabanu není k dispozici.

V případě předávkování edoxabanem lze za účelem snížení absorpce zvážit včasné podání aktivního uhlí. Toto doporučení je založeno na standardní léčbě předávkování léky a vychází z dostupných údajů s podobnými sloučeninami, protože použití aktivního uhlí ke snížení absorpce edoxabanu nebylo specificky testováno v klinickém programu edoxabanu.

Léčba krvácení

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného edoxabanem, musí se podání další dávky edoxabanu odložit nebo se léčba musí ukončit, dle potřeby. Edoxaban má poločas asi 10 až 14 hodin (viz bod 5.2). Léčba by měla být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. Podle potřeby je třeba použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. u závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhradou tekutin a zajištěním hemodynamické podpory, krevní deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti na přidružené anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

U život ohrožujícího krvácení, které nelze kontrolovat pomocí takových opatření, jako je transfuze nebo hemostáza, bylo prokázáno, že podání koncentráту protrombinového komplexu 4 faktorů (PCC) v dávce 50 IU/kg zvrátí účinky přípravku Lixiana za 30 minut po dokončení infuze.

Lze také zvážit podání rekombinantního faktoru VIIa (r-FVIIa). S použitím tohoto přípravku u osob užívajících edoxaban jsou však k dispozici pouze omezené klinické zkušenosti.

V případě závažného krvácení se má zvážit konzultace s odborníkem na koagulaci, pokud je odborník v místě dostupný.

Neočekává se, že by protamin-sulfát a vitamin K ovlivnily antikoagulační aktivitu edoxabanu.

U osob užívajících edoxaban neexistují zkušenosti s použitím antifibrinolytik (kyseliny tranexamové, kyseliny aminokapronové). Neexistují ani vědecká zdůvodnění přínosu, ani zkušenosti s použitím systémových hemostatik (desmopresinu, aprotininu) u osob užívajících edoxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u edoxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antitrombotika, ATC kód: B01AF03

Mechanismus účinku

Edoxaban je vysoce selektivní, přímý a reverzibilní inhibitor faktoru Xa, serinové proteázy nacházející se v závěrečné společné cestě koagulační kaskády. Edoxaban inhibuje volný faktor Xa a aktivitu protrombinázy. Inhibice faktoru Xa v koagulační kaskádě snižuje tvorbu trombinu, prodlužuje koagulační čas a snižuje riziko vzniku trombu.

Farmakodynamické účinky

Edoxaban vykazuje rychlý nástup farmakodynamických účinků do 1-2 hodin, což odpovídá maximální expozici edoxabanu (C_{max}). Farmakodynamické účinky stanovené analýzou anti-FXa aktivity jsou předvídatelné a korelují s dávkou a koncentrací edoxabanu. Edoxaban také v testech prodlužuje koagulační čas, např. protrombinový čas (PT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), což je důsledkem inhibice faktoru Xa. Změny pozorované v těchto koagulačních testech se očekávají při terapeutické dávce, jsou však malé, podléhají vysokému stupni variability a nelze je použít ke sledování antikoagulačního účinku edoxabanu.

Účinky markerů koagulace při přechodu z rivaroxabanu, dabigatranu nebo apixabanu na edoxaban
V klinických farmakologických studiích užívaly zdravé subjekty rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně, dabigatran v dávce 150 mg dvakrát denně nebo apixaban v dávce 5 mg dvakrát denně; 4. den následovala jedna dávka 60 mg edoxabanu. Byl zjišťován vliv na protrombinový čas (PT) a další koagulační biologické markery (např. anti-FXa, aPTT). PT po přechodu na edoxaban 4. den odpovídal PT při užívání rivaroxabanu a apixabanu 3. den. U dabigatranu byla pozorována vyšší aktivita aPTT po podání edoxabanu při předchozí léčbě dabigatranem ve srovnání s aktivitou aPTT po léčbě samotným edoxabanem. To se považuje za přetrvávající účinek léčby dabigatranem, nevedlo to však k prodloužení krvácivosti.

Na základě těchto údajů lze při přechodu z těchto antikoagulancií na edoxaban zahájit první dávkou edoxabanu v době, kdy měla být podána další plánovaná dávka předchozího antikoagulancia (viz bod 4.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence mozkové příhody a systémové embolizace

Klinický program edoxabanu pro fibrilaci síní byl navržen tak, aby se prokázala účinnost a bezpečnost dvou různých dávek ve skupinách s edoxabanem oproti warfarinu v prevenci mozkové příhody a systémové embolizace u subjektů s nevalvulární fibrilací síní a středním až vysokým rizikem mozkové příhody a systémových embolických příhod (SEE).

V pivotní studii ENGAGE AF-TIMI 48 (příhodami řízená, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná studie fáze 3 s paralelními skupinami) bylo 21 105 subjektů s průměrným skóre CHADS₂ 2,8 randomizováno buď do léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 30 mg jednou denně, nebo do léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg jednou denně nebo do skupiny s warfarinem. Subjekty z obou léčebných skupin s edoxabanem užívaly poloviční dávku, pokud byl přítomen jeden nebo více z následujících klinických faktorů: středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30-50 ml/min), nízká tělesná hmotnost (≤ 60 kg) nebo souběžné použití specifických inhibitorů P-gp (verapamilu, chinidinu, dronedaronu).

Primární cílový parametr účinnosti byl souborem mozkové příhody a SEE. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly: soubor mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin; závažnou kardiovaskulární nežádoucí příhodu, která zahrnovala infarkt myokardu (IM) bez fatálních následků, mozkovou příhodu bez fatálních následků, SEE bez fatálních následků a úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo v důsledku krvácení; soubor mozkové příhody, SEE a úmrtnost z jakýchkoli příčin.

Medián expozice hodnocenému léku u obou léčebných skupin s edoxabanem v dávce 60 mg a 30 mg byl 2,5 roku. Medián následného sledování ve studii u obou léčebných skupin s edoxabanem v dávce 60 mg a 30 mg byl 2,8 roku. Medián expozice vyjádřený v pacientorocích byl 15 471 u léčebné skupiny užívající 60 mg, resp. 15 840 u léčebné skupiny užívající 30 mg, a medián následného sledování vyjádřený v pacientorocích byl 19 191 u léčebné skupiny užívající 60 mg, resp. 19 216 u léčebné skupiny užívající 30 mg.

Ve skupině s warfarinem byl medián doby v terapeutickém rozmezí (TTR; INR 2,0 až 3,0) 68,4 %.

Hlavní analýza účinnosti byla zaměřena na průkaz non-inferiority edoxabanu oproti warfarinu při první mozkové příhodě nebo SEE, které se objevily v průběhu léčby nebo do 3 dnů od poslední užití dávky v modifikované populaci podle původního léčebného záměru (*modified intention-to-treat*, mITT). Edoxaban v dávce 60 mg byl non-inferiorní oproti warfarinu u primárního cílového ukazatele účinnosti mozkové příhody nebo SEE (horní limit 97,5% intervalu spolehlivosti [CI] poměru rizik [HR] byl pod předem určenou hranicí non-inferiority 1,38) (tabulka 4).

Tabulka 4: Případy mozkové příhody a systémové embolie ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, on-treatment)

Primární cílový ukazatel	Edoxaban 60 mg (redukována dávka 30 mg) (N = 7 012)	Warfarin (N = 7 012)
První mozková příhoda/SEE^a		
n	182	232
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
Hodnota p pro non-inferioritu ^c	< 0,0001	
První ischemická mozková příhoda		
n	135	144
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^b	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
První hemoragická mozková příhoda		
n	40	76
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^b	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
První SEE		
n (%/rok) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Zkratky: HR = poměr rizik oproti warfarinu, CI = interval spolehlivosti, n = počet příhod, mITT = modifikovaný léčebný záměr, N = počet subjektů v mITT populaci, SEE = systémová embolická příhoda.

^a Subjekt může být zahrnut ve více řádcích.

^b Četnost výskytu příhod (%/rok) je vypočtena jako počet příhod/expozice vyjádřená v pacientoletech.

^c Oboustranná hodnota p vychází z hranice non-inferiority 1,38.

V průběhu celého období studie se v populaci ITT (analýza provedená na průkaz superiority) objevila hodnocená mozková příhoda nebo SEE u 296 subjektů ve skupině s edoxabanem v dávce 60 mg (1,57 % za rok) a u 337 subjektů ve skupině s warfarinem (1,80 % za rok). V porovnání se subjekty léčenými warfarinem byl HR ve skupině s edoxabanem v dávce 60 mg 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,08 pro superioritu).

V analýzách podskupin studie ENGAGE AF-TIMI 48 byla četnost výskytu příhod u subjektů v léčebné skupině s dávkou 60 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg (z důvodu tělesné hmotnosti ≤ 60 kg, středně závažné poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp), 2,29 % za rok u primárního cílového ukazatele ve srovnání s četností výskytu příhod 2,66 % za rok u odpovídajících subjektů ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Cílové ukazatele účinnosti pro předem specifikované hlavní podskupiny (s redukcí dávky podle potřeby), zahrnující věk, tělesnou hmotnost, pohlaví, stav funkce ledvin, předchozí cévní mozkovou příhodu nebo TIA, diabetes mellitus a inhibitory P-gp, byly celkově konzistentní s primárními cílovými ukazateli účinnosti pro celkovou populaci hodnocenou ve studii.

Poměr rizik (edoxaban v dávce 60 mg oproti warfarinu) s 95% intervalem spolehlivosti pro primární cílový ukazatel v centrech s kratší průměrnou dobou dosažení cílového rozmezí INR (INR TTR) pro

warfarin byl 0,73-0,80 pro 3 nejnižší kvartily (INR TTR \leq 57,7 % až \leq 73,9 %). V centrech s nejlepší kontrolou léčby warfarinem byl 1,07 (0,648; 1,751) (4. kvartil s $>$ 73,9% hodnot INR v terapeutickém rozmezí).

Byla zjištěna statisticky významná interakce mezi účinkem edoxabanu na hlavní výsledek studie (mozkovou příhodu / SEE) a renální funkcí (hodnota p 0,0042; mITT, celkové období studie) oproti warfarinu.

V tabulce 5 jsou uvedeny případy ischemické mozkové příhody / SEE dle kategorie clearance kreatininu u pacientů s NVAF ve studii ENGAGE AF-TIMI 48. V obou léčebných skupinách se snižuje míra výskytu příhod při zvyšující se CrCL.

Tabulka 5: Počet ischemických mozkových příhod / SEE dle kategorie clearance kreatininu ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, mITT, soubor analýz pro celkové období studie

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 až ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 až ≤ 90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 až ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 až ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Zkratky: N = počet pacientů; mITT populace po celkové období studie; n = počet pacientů v podskupině

*Poměr rizik (HR) se nepočítal, pokud počet příhod byl $<$ 5 v jedné léčebné skupině.

V rámci podskupin dle renální funkce byly výsledky sekundárních parametrů účinnosti konzistentní s výsledky primárních cílových ukazatelů.

Testování superiority bylo provedeno po celkové období *intention-to-treat* (ITT) ve studii. Mozková příhoda a SEE se objevily u menšího počtu subjektů v léčebné skupině s edoxabanem v dávce 60 mg než ve skupině s warfarinem (1,57 %, resp. 1,80 % za rok), s HR 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,0807 pro superioritu).

Pro předem stanovené kompozitní cílové ukazatele pro srovnání léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg a skupiny s warfarinem byly HR (99% CI) u mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin 0,87 (0,76; 0,99), u závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody 0,89 (0,78; 1,00) a u mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z jakýchkoli příčin 0,90 (0,80; 1,01).

Výsledky pro úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 byly 769 (3,99 % za rok) u subjektů užívajících edoxaban v dávce 60 mg (redukováná dávka 30 mg) oproti 836 (4,35 % za rok) u warfarinu; [HR 95% CI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) dle renálních podskupin (edoxaban vs. warfarin): CrCL 30 až \leq 50 ml/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCL $>$ 50 až $<$ 80 ml/min [HR (95% CI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCL \geq 80 ml/min [HR (95% CI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Užívání edoxabanu v dávce 60 mg (redukováno dávkou 30 mg) mělo za následek nižší míru úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s warfarinem [HR (95% CI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Hodnocené údaje o účinnosti pro úmrtnost z kardiovaskulárních příčin dle renálních skupin (edoxaban vs. warfarin): CrCL 30 až ≤ 50 ml/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCL > 50 až < 80 ml/min [HR (95% CI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCL ≥ 80 ml/min [HR (95% CI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Bezpečnost u pacientů s NVAF ve studii ENGAGE AF-TIMI 48

Primárním cílovým ukazatelem bezpečnosti bylo závažné krvácení.

Bylo zjištěno významné snížení rizika ve prospěch léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg ve srovnání se skupinou s warfarinem u závažného krvácení (2,75 %, resp. 3,43 % za rok) [HR (95% CI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], intrakraniálního krvácení (0,39 %, resp. 0,85 % za rok) [HR (95% CI): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] a jiných typů krvácení (tabulka 6).

V léčebné skupině s edoxabanem v dávce 60 mg bylo ve srovnání se skupinou s warfarinem také významné snížení výskytu fatálního krvácení (0,21 %, resp. 0,38 %) [HR (95% CI): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 pro superioritu] především v souvislosti se snížením fatálního intrakraniálního krvácení [HR (95% CI): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

Tabulka 6: Krvácivé příhody ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 – analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)

	Edoxaban 60 mg (redukována dávkou 30 mg) (N = 7 012)	Warfarin (N = 7 012)
Závažné krvácení		
n	418	524
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	2,75	3,43
HR (95% CI)	0,80 (0,71; 0,91)	
Hodnota p	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	0,39	0,85
HR (95% CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Fatální krvácení		
n	32	59
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	0,21	0,38
HR (95% CI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM krvácení		
n	1 214	1 396
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	8,67	10,15
HR (95% CI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Jakékoli potvrzené krvácení^c		
n	1 865	2 114
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	14,15	16,40
HR (95% CI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Zkratky: ICH = intrakraniální krvácení, HR = poměr rizik oproti warfarinu, CI = interval spolehlivosti, CRNM = méně závažné klinicky relevantní, n = počet subjektů s příhodou, N = počet subjektů v bezpečnostní populaci.

^a Četnost výskytu příhod (%/rok) je vypočtena jako počet příhod/expozice vyjádřená v pacientorocích.

^b Intrakraniální krvácení zahrnuje primární hemoragickou mozkovou příhodu, subarachnoidální krvácení, epidurální/subdurální krvácení a ischemickou mozkovou příhodu s významnou hemoragickou konverzí. Počet případů intrakraniálního krvácení zahrnuje všechny případy intrakraniálního krvácení hlášené pomocí elektronických formulářů pro hlášení případů (eCRF) hodnoceného cerebrovaskulárního a jiného než intrakraniálního krvácení („Adjudicated Cerebrovascular and Non-Intracranial bleed eCRF“) potvrzené hodnotitelem.

^c „Jakékoli potvrzené krvácení“ zahrnuje krvácení, které bylo definováno hodnotitelem jako klinicky zjevné.

Poznámka: subjekt může být zahrnut do několika podkategorií, jestliže u něj došlo k příhodě v těchto kategoriích. První příhoda každé kategorie je zahrnuta do analýzy.

V tabulkách 7, 8 a 9 jsou uvedeny případy závažného krvácení, fatálního krvácení a intrakraniálního krvácení dle kategorie clearance kreatininu u pacientů s NVAF ve studii ENGAGE AF-TIMI 48. V obou léčebných skupinách se snižuje míra výskytu příhod při zvyšující se CrCL.

Tabulka 7: Počet příhod závažného krvácení dle kategorie clearance kreatininu ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 až ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 až ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 až ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 až ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44; 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29; 1,15)

Tabulka 8: Počet příhod fatálního krvácení dle kategorie clearance kreatininu ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 až ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 až ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 až ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 až ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabulka 9: Počet příhod intrakraniálního krvácení dle kategorie clearance kreatininu ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 až ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 až ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 až ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 až ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Zkratky: N = počet pacientů; mITT populace po celkové období studie; n = počet pacientů v podskupině

*Poměr rizik (HR) se nepočítal, pokud počet příhod byl < 5 v jedné léčebné skupině.

^a Období léčby („on-treatment“): doba od první dávky hodnoceného léku do poslední dávky plus 3 dny.

V analýzách podskupin studie ENGAGE AF-TIMI 48 se u subjektů v léčebné skupině s dávkou 60 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg z důvodu tělesné hmotnosti ≤ 60 kg, středně závažné poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp, objevila příhoda závažného krvácení u 104 subjektů s edoxabanem v redukované dávce 30 mg (3,05 % za rok) a u 166 subjektů užívajících redukovanou dávku warfarinu (4,85 % za rok) [HR (95% CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 bylo zjištěno významné zlepšení čistého klinického výsledku (první mozkové příhody, SEE, závažného krvácení nebo úmrtnost z jakýchkoli příčin; mITT populace, celkové období studie) ve prospěch edoxabanu, HR (95% CI): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024, při srovnání léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg a warfarinu.

Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTE)

Klinický program edoxabanu pro venózní tromboembolii (VTE) byl navržen tak, aby se prokázala účinnost a bezpečnost edoxabanu v léčbě DVT a PE a v prevenci rekurentní DVT a PE.

V pivotní studii Hokusai-VTE bylo randomizováno 8 292 subjektů do skupiny s počáteční léčbou heparinem (enoxaparinem nebo nefrakcionovaným heparinem) s následnou léčbou edoxabanem v dávce 60 mg jednou denně, nebo do skupiny s komparátorem. Ve skupině s komparátorem pacienti dostávali počáteční léčbu heparinem současně s warfarinem, který byl titrován na cílovou hodnotu INR 2,0 až 3,0, s následnou léčbou samotným warfarinem. Délka léčby se pohybovala od 3 měsíců do 12 měsíců a byla určena zkoušejícím na základě klinických parametrů pacienta.

Většina pacientů léčených edoxabanem byli běloši (69,6 %) a Asiaté (21,0 %), 3,8 % byli černoši, 5,3 % bylo zařazeno do kategorie „jiná rasa“.

Terapie trvala nejméně 3 měsíce u 3 718 (91,6 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 3 727 (91,4 %) subjektů léčených warfarinem; nejméně 6 měsíců u 3 495 (86,1 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 3 491 (85,6 %) subjektů léčených warfarinem; a 12 měsíců u 1 643 (40,5 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 1 659 (40,4 %) subjektů léčených warfarinem.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byla rekurence symptomatické VTE, definovaná jako soubor rekurentní symptomatické DVT, symptomatické PE bez fatálních následků a PE s fatálními následky

u subjektů v průběhu 12měsíčního období ve studii. Sekundární parametry účinnosti zahrnovaly kompozitní klinický parametr složený z rekurentní VTE a úmrtnost z jakýchkoli příčin.

Edoxaban v dávce 30 mg jednou denně byl použit u subjektů s jedním nebo více následujícími klinickými faktory: středně závažná porucha funkce ledvin (CrCL 30-50 ml/min); tělesná hmotnost ≤ 60 kg; souběžné použití specifických inhibitorů P-gp.

Ve studii Hokusai-VTE (tabulka 10) bylo prokázáno, že edoxaban je non-inferiorní vzhledem k warfarinu v primárním parametru účinnosti, rekurentní VTE, která se objevila u 130 ze 4 118 subjektů (3,2 %) ve skupině s edoxabanem oproti 146 ze 4 122 subjektů (3,5 %) ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ pro non-inferioritu]. Ve skupině s warfarinem byl medián doby v terapeutickém rozmezí (TTR; INR 2,0 až 3,0) 65,6 %. Ze subjektů, u kterých došlo k PE (s DVT nebo bez DVT), mělo 47 (2,8 %) subjektů ve skupině s edoxabanem a 65 (3,9 %) subjektů ve skupině s warfarinem rekurentní VTE [HR (95% CI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tabulka 10: Výsledky účinnosti ze studie Hokusai-VTE – mITT populace, celkové období studie

Primární cílový ukazatel ^a	Edoxaban 60 mg (redukovaná dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarin (N = 4 122)	Edoxaban vs. warfarin HR (95% CI) ^b hodnota p ^c
Všechny subjekty se symptomatickou rekurentní VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) hodnota p < 0,0001 (non-inferiorita)
PE s DVT nebo bez DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fatální PE nebo úmrtí, kde nelze vyloučit PE	24 (0,6)	24 (0,6)	
PE bez fatálních následků	49 (1,2)	59 (1,4)	
Pouze DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; DVT = hluboká žilní trombóza; mITT = modifikovaný léčebný záměr; HR = poměr rizik oproti warfarinu; n = počet subjektů s příhodami; N = počet subjektů v mITT populaci; PE = plicní embolie; VTE = venózní tromboembolie.

- ^a Primární cílový ukazatel účinnosti je hodnocená symptomatická rekurentní VTE (tj. kompozitní cílový ukazatel složený z DVT, PE bez fatálních následků a PE s fatálními následky).
- ^b HR, oboustranný CI vycházejí z Coxova regresního modelu proporcionálních rizik zahrnujícího léčbu a následující stratifikační faktory randomizace jako kovariáty: hlavní diagnózu (PE s DVT nebo bez DVT, pouze DVT), výchozí rizikové faktory (přechodné faktory, veškeré další) a potřebu dávky 30 mg edoxabanu / edoxabanu placebo při randomizaci (ano/ne).
- ^c Hodnota p je pro předem definovanou hranici non-inferiority 1,5.

U subjektů, které užívaly dávku redukovanou na 30 mg (převážně nízká tělesná hmotnost nebo snížená funkce ledvin), se rekurentní VTE objevila u 15 (2,1 %) subjektů ve skupině s edoxabanem a 22 (3,1 %) subjektů ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Sekundární kompozitní cílový ukazatel složený z rekurentní VTE a úmrtnost z jakýchkoli příčin se objevil u 138 subjektů (3,4 %) ve skupině s edoxabanem a u 158 subjektů (3,9 %) ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Výsledky pro úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) ve studii Hokusai-VTE byly 136 (3,3 %) u subjektů užívajících edoxaban v dávce 60 mg (redukované dávce 30 mg) oproti 130 (3,2 %) u warfarinu.

V analýze předem specifikovaných podskupin subjektů s PE bylo zjištěno, že 447 (30,6 %) subjektů léčených edoxabanem a 483 (32,2 %) subjektů léčených warfarinem mělo PE a NT-proBNP ≥ 500 pg/ml. Primární parametr účinnosti se objevil u 14 (3,1 %) subjektů s edoxabanem a u 30 (6,2 %) subjektů s warfarinem [HR (95% CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Cílové ukazatele účinnosti pro předem specifikované hlavní podskupiny (s redukcí dávky podle potřeby), zahrnující věk, tělesnou hmotnost, pohlaví a stav funkce ledvin, byly konzistentní s primárními cílovými ukazateli účinnosti pro celkovou populaci hodnocenou ve studii.

Bezpečnost u pacientů s VTE (DVT a PE) ve studii Hokusai-VTE

Primárním cílovým ukazatelem bezpečnosti bylo klinicky relevantní krvácení (závažné nebo méně závažné klinicky relevantní).

V tabulce 11 jsou shrnuty hodnocené příhody krvácení pro analýzu bezpečnosti provedenou za období skutečné léčby („on-treatment“).

Došlo k významnému snížení rizika ve prospěch edoxabanu ve srovnání s warfarinem vzhledem k primárnímu cílovému ukazateli bezpečnosti, klinicky relevantnímu krvácení, složeného ze závažného krvácení nebo méně závažného klinicky relevantního krvácení (CRNM), který se vyskytl u 349 ze 4 118 subjektů (8,5 %) ve skupině s edoxabanem a u 423 ze 4 122 subjektů (10,3 %) ve skupině s warfarinem [HR (95 % CI): 0,81 (0,71; 0,94); $p = 0,004$ pro superioritu].

Tabulka 11: Krvácivé příhody ve studii Hokusai-VTE – analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)^a

	Edoxaban 60 mg (redukováná dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarin (N = 4 122)
Klinicky relevantní krvácení (závažné a CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
Hodnota p	0,004 (pro superioritu)	
Závažné krvácení n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% CI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH s fatálními následky	0	6 (0,1)
ICH bez fatálních následků	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM krvácení		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Všechny případy krvácení		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
HR (95% CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Zkratky: ICH = intrakraniální krvácení; HR = poměr rizik oproti warfarinu; CI = interval spolehlivosti; N = počet subjektů v bezpečnostní populaci; n = počet příhod; CRNM = méně závažné klinicky relevantní

^a Období léčby („on-treatment“): doba od první dávky hodnoceného léku do poslední dávky plus 3 dny.

^b Primární cílový ukazatel bezpečnosti: klinicky relevantní krvácení (složené ze závažného a méně závažného klinicky relevantního krvácení).

V analýzách podskupin studie Hokusai-VTE se objevila příhoda závažného krvácení nebo méně závažného klinicky relevantního krvácení u 58 (7,9 %) subjektů s edoxabanem v redukované dávce 30 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg z důvodu tělesné hmotnosti ≤ 60 kg, středně závažné poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp, a u 92 (12,8 %) subjektů užívajících warfarin [HR (95% CI): 0,62 (0,44; 0,86)].

Ve studii Hokusai-VTE byl při porovnání edoxabanu a warfarinu čistý klinický výsledek (rekurentní VTE, závažné krvácení nebo úmrtnost z jakýchkoli příčin; mITT populace, celkové období studie), HR (95% CI) 1,00 (0,85; 1,18).

Pacienti podstupující kardioverzi

Byla provedena multicentrická, prospektivní, randomizovaná, otevřená studie se zaslepeným hodnocením cílového parametru (ENSURE-AF), která randomizovala 2199 subjektů (bez předchozí léčby perorálními antikoagulancii a předlěčených) s nevalvulární fibrilací síní naplánovanou ke kardioverzi, srovnávající jednou denně podávaný edoxaban 60 mg s enoxaparinem/warfarinem v dávce přizpůsobené k udržení INR v terapeutickém rozmezí 2,0-3,0 (randomizovaných v poměru 1:1), průměrná hodnota TTR při léčbě warfarinem činila 70,8 %. Bylo léčeno celkem 2149 subjektů a to buď edoxabanem (N = 1067) nebo enoxaparinem/warfarinem (N = 1082). Subjekty ve skupině léčené edoxabanem užívaly 30 mg jednou denně, pokud byl přítomen jeden nebo více z následujících klinických faktorů: středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30 -50 ml/min), nízká tělesná hmotnost (≤ 60 kg) nebo souběžné použití specifických inhibitorů P-gp. U většiny subjektů ve skupině užívající edoxaban i ve skupině užívající warfarin byla provedena kardioverze (u 83,7 %, respektive u 78,9 %) nebo byly subjekty autokonvertovány (6,6 %, respektive 8,6 %). Byly využity buď kardioverze s provedenou TEE (do 3 dnů od zahájení léčby) nebo konvenční kardioverze (nejméně 21 dní předchozí léčby). Subjekty byly léčeny po dobu 28 dní po kardioverzi.

Primární parametr účinnosti zahrnoval kombinaci cévní mozkové příhody, SEE, IM a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. U subjektů ve skupině užívající edoxaban (N = 1095) se celkově objevilo 5 (0,5 %; 95% CI 0,15 % - 1,06 %) těchto příhod a ve skupině užívající warfarin (N = 1104) 11 (1,0 %; 95% CI 0,50 % - 1,78 %) příhod; poměr pravděpodobností (*odds ratio*) 0,46 (95 % CI 0,12 – 1,43); soubor pro analýzu ITT populace pro celkové období studie s průměrnou dobou trvání 66 dnů.

Primární parametr bezpečnosti zahrnoval kombinaci závažného a méně závažného klinicky relevantního krvácení. U subjektů ve skupině užívající edoxaban (N = 1067) se celkově objevilo 16 (1,5 %; 95% CI 0,86 % - 2,42 %) těchto příhod a ve skupině užívající warfarin (N = 1082) 11 (1,0 %; 95% CI 0,51 % - 1,81 %) příhod; poměr pravděpodobností (*odds ratio*) 1,48 (95 % CI 0,64 – 3,55); soubor pro analýzu bezpečnosti – období skutečné léčby.

Tato výzkumná studie prokázala v případě kardioverze nízkou míru závažného i méně závažného klinicky relevantního krvácení a tromboembolie u obou léčebných skupin.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s edoxabanem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v prevenci arteriální trombózy, léčbě tromboembolie a prevenci tromboembolie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Edoxaban se absorbuje s maximální plazmatickou koncentrací do 1-2 hodin. Absolutní biologická dostupnost činí přibližně 62 %. Jídlo zvyšuje maximální expozici v různé míře, ale má minimální vliv na celkovou expozici. Ve studiích ENGAGE AF-TIMI 48 a Hokusai-VTE byl edoxaban podáván s jídlem nebo bez jídla. Edoxaban se špatně rozpouští při pH 6,0 nebo vyšším. Společné podávání inhibitorů protonové pumpy nemělo žádný relevantní vliv na expozici edoxabanu.

Distribuce

Dispozice je bifazická. Střední distribuční objem je 107 l se směrodatnou odchylkou 19,9 l. Vazba na plazmatické proteiny *in vitro* je přibližně 55 %. Při dávkování jednou denně neexistuje žádná klinicky relevantní akumulace edoxabanu (poměr akumulace 1,14). Koncentrace v ustáleném stavu jsou dosaženy do 3 dnů.

Biotransformace

V plazmě převažuje edoxaban v nezměněné formě. Edoxaban se metabolizuje hydrolyzou (zprostředkovanou karboxylesterázou 1), konjugací nebo oxidací enzymem CYP3A4/5 (< 10 %). Edoxaban má tři aktivní metabolity; převažující metabolit (M-4), který se tvoří hydrolyzou, je účinný a u zdravých subjektů dosahuje méně než 10 % expozice mateřské sloučeniny. Expozice jiným metabolitům je nižší než 5 %. Edoxaban je substrátem pro efluxní transportér P-glykoprotein (P-gp), není však substrátem pro vychytávací přenašeče, např. transportní polypeptid pro organické anionty OATP1B1, přenašeče organických aniontů OAT1 nebo OAT3 nebo přenašeč organických kationtů OCT2. Jeho účinný metabolit je substrátem pro OATP1B1.

Eliminace

U zdravých subjektů se celková clearance odhaduje na 22 (\pm 3) l/hod; 50 % se vyloučí ledvinami (11 l/hod). Renální clearance se podílí přibližně na 35 % podané dávky. Metabolismus a biliární/intestinální exkrece představují zbývající clearance. Poločas $t_{1/2}$ při perorálním podání je 10-14 hodin.

Linearita/nelinearita

U zdravých subjektů vykazuje edoxaban farmakokinetiku přibližně úměrnou dávce při dávkách 15 mg až 60 mg.

Zvláštní populace

Starší osoby

Po zohlednění funkce ledvin a tělesné hmotnosti neměl věk žádný další klinicky významný vliv na farmakokinetiku edoxabanu ve farmakokinetické analýze populací pivotní studie fáze 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Pohlaví

Po zohlednění tělesné hmotnosti nemělo pohlaví žádný další klinicky významný vliv na farmakokinetiku edoxabanu ve farmakokinetické analýze populací studie fáze 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnický původ

Ve farmakokinetické analýze populací studie ENGAGE AF-TIMI 48 byly maximální a celková expozice u pacientů asijského původu a u pacientů jiného než asijského původu srovnatelné.

Porucha funkce ledvin

Plazmatická AUC u subjektů s mírnou (CrCL > 50-80 ml/min), středně závažnou (CrCL 30-50 ml/min) a závažnou (CrCL < 30 ml/min, avšak ne na dialýze) poruchou funkce ledvin byla zvýšená o 32 %, 74 %, respektive o 72 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se profil metabolitů mění a tvoří se větší množství aktivních metabolitů. Mezi plazmatickou koncentrací edoxabanu a anti-FXa aktivitou existuje lineární korelace bez ohledu na renální funkci.

U subjektů s ESRD, které podstupovaly peritoneální dialýzu, byla o 93 % vyšší celková expozice ve srovnání se zdravými subjekty.

Farmakokinetický model populací naznačuje, že expozice je přibližně dvojnásobná u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCL 15-29 ml/min) oproti pacientům s normální funkcí ledvin.

Anti-FXa aktivita dle kategorie CrCL

V tabulce 12 je uvedena anti-FXa aktivita edoxabanu dle kategorie CrCL pro každou indikaci.

Tabulka 12: Anti-FXa aktivita edoxabanu dle clearance kreatininu

Edoxaban Dávka	CrCL (ml/min)	Edoxaban Anti-FXa aktivita po podání dávky (IU/ml) ¹	Edoxaban Anti-FXa aktivita před podáním dávky (IU/ml) ²
Medián [rozmezí 2,5-97,5%]			
Prevence mozkové příhody a systémové embolie: NVAF			
30 mg 1x denně	≥ 30 až ≤ 50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg 1x denně*	> 50 až ≤ 70	4,52 [0,38–7,64]	0,83 [0,16–2,61]
	> 70 až ≤ 90	4,12 [0,19–7,55]	0,68 [0,05–2,33]
	> 90 až ≤ 110	3,82 [0,36–7,39]	0,60 [0,14–3,57]
	> 110 až ≤ 130	3,16 [0,28–6,71]	0,41 [0,15–1,51]
	> 130	2,76 [0,12–6,10]	0,45 [0,00–3,10]
Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTE)			
30 mg 1x denně	≥ 30 až ≤ 50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg 1x denně*	> 50 až ≤ 70	3,42 [0,19–6,13]	0,34 [0,00–3,10]
	> 70 až ≤ 90	2,97 [0,24–5,82]	0,24 [0,00–1,77]
	> 90 až ≤ 110	2,82 [0,14–5,31]	0,20 [0,00–2,52]
	> 110 až ≤ 130	2,64 [0,13–5,57]	0,17 [0,00–1,86]
	> 130	2,39 [0,10–4,92]	0,13 [0,00–2,43]

*Snížení dávky na 30 mg z důvodu nízké tělesné hmotnosti ≤ 60 kg nebo souběžného podávání specifických inhibitorů P-glykoproteinu (P-gp)

¹ „Po podání dávky“ je ekvivalentní C_{max} (vzorky „po podání dávky“ byly odebrány za 1-3 hodiny po podání edoxabanu).

² „Před podáním dávky“ je ekvivalentní C_{min}.

Přestože léčba edoxabanem nevyžaduje rutinní monitorování, je možné účinek na antikoagulaci odhadnout pomocí kalibrované kvantitativní analýzy anti-FXa aktivity, což může pomoci při klinickém rozhodování v určitých situacích, jako např. při předávkování a při urgentním chirurgickém zákroku (viz také bod 4.4).

Hemodialýza

Hemodialýza probíhající 4 hodiny snížila celkovou expozici edoxabanu o méně než 9 %.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater byla zjištěna srovnatelná farmakokinetika a farmakodynamika jako v odpovídající kontrolní skupině zdravých subjektů. Edoxaban nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost

Ve farmakokinetické analýze populací ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 u NVAF byly C_{max} a AUC u pacientů s nízkým mediánem tělesné hmotnosti (55 kg) zvýšené o 40 %, resp. o 13 %, ve srovnání s pacienty s vysokým mediánem tělesné hmotnosti (84 kg). V klinických studiích fáze 3 (obě indikace, NVAF i VTE) byla pacientům s tělesnou hmotností ≤ 60 kg snížena dávka edoxabanu na 50 % s podobnou účinností a menším výskytem krvácení ve srovnání s warfarinem.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

PT, INR, aPTT a anti-FXa aktivita lineárně koreluje s koncentrací edoxabanu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu nebo fototoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxikologie

Při podávání vyšších dávek edoxabanu potkanům a králíkům byl zaznamenán výskyt vaginálního krvácení, které však nemělo žádný vliv na reprodukci rodičovské populace potkanů.

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu.

V reprodukčních studiích na zvířatech byl u králíků prokázán zvýšený výskyt změn na žlučníku při dávkách 200 mg/kg, což je přibližně 65násobek maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) 60 mg/den, která vychází z celkového tělesného povrchu v mg/m^2 . Ke zvýšenému výskytu odúmrti plodu po implantaci došlo u potkanů při dávce 300 mg/kg/den (přibližně 49násobek MRHD) a u králíků při dávce 200 mg/kg/den (přibližně 65násobek MRHD).

Edoxaban byl vylučován do mateřského mléka laktujících samic potkanů.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Léčivá látka edoxaban-tosylát přetrvává v životním prostředí (pokyny k likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mannitol (E421)
Předbobtnalý škrob
Krospovidon
Hyprolosa
Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva:

Hypromelosa (E464)
Makrogol 8000
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Karnaubský vosk
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry. Krabička s 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 potahovanými tabletami.

PVC/Al perforované blistry s jednotlivými dávkami, obsahující 10 x 1, 50 x 1 a 100 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. června 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lixiana 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 60 mg (jako edoxabani tosilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žluté potahované tablety kulatého tvaru (průměr 10,5 mm) s vyraženým označením „DSC L60“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory, jakými jsou kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA).

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence rekurentních DVT a PE u dospělých (u hemodynamicky nestabilních pacientů s PE viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie

Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg jednou denně.

Léčba edoxabanem u pacientů s NVAF má být dlouhodobá.

Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentních DVT a PE (VTE)

Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg jednou denně následující po zahájení léčby parenterálním antikoagulanciem podávaným po dobu nejméně 5 dnů (viz bod 5.1). Edoxaban a iniciální parenterální antikoagulancium nemají být podávány současně.

Trvání terapie při léčbě DVT a PE (žilní tromboembolické příhody, VTE) a při prevenci rekurentní VTE má být upraveno individuálně po pečlivém vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4). Terapie trvajících krátkou dobu (nejméně 3 měsíce) má vycházet z přechodných rizikových faktorů (např. nedávného chirurgického zákroku, traumatu, imobilizace) a terapie trvajících delší dobu mají vycházet z trvalých rizikových faktorů nebo idiopatické DVT nebo PE.

Při NVAF a VTE je doporučená dávka 30 mg edoxabanu jednou denně u pacientů s jedním nebo více následujícími klinickými faktory:

- Středně závažná nebo závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCL) 15-50 ml/min)
- Nízká tělesná hmotnost ≤ 60 kg
- Souběžné užívání následujících inhibitorů P-glykoproteinu (P-gp): cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol.

Tabulka 1: Přehled dávkování při NVAF a VTE (DVT a PE)

Souhrnný průvodce dávkováním		
Doporučená dávka		60 mg jednou denně
Doporučené dávkování pro pacienty s jedním nebo více následujícími klinickými faktory:		
Porucha funkce ledvin	<i>Středně závažná nebo závažná (CrCL 15-50 ml/min)</i>	30 mg jednou denně
Nízká tělesná hmotnost	≤ 60 kg	
Inhibitory P-gp	<i>Cyklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol</i>	

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Lixiana, má se dávka užít okamžitě a pak se má pokračovat následující den užitím jedné dávky podle doporučení. Pacient nemá zdvojnásobovat předepsanou dávku ve stejný den, aby nahradil vynechanou dávku.

Přechod na přípravek Lixiana a z přípravku Lixiana

U pacientů s NVAF a VTE je důležitá nepřetržitá antikoagulační terapie. Mohou nastat situace, které vyžadují změnu antikoagulační terapie (tabulka 2).

Tabulka 2: Změna terapie

Přechod na přípravek Lixiana		
Z	Na	Doporučení
Antagonista vitamínu K	Lixiana	Ukončete podávání antagonisty vitamínu K a začněte podávat přípravek Lixiana, když mezinárodně normalizovaný poměr (INR) je $\leq 2,5$.
Jiná perorální antikoagulancia než antagonisty vitamínu K <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroxaban • apixaban 	Lixiana	Ukončete podávání dabigatranu, rivaroxabanu nebo apixabanu a v době, kdy měla být podána další dávka perorálního antikoagulancia, začněte podávat přípravek Lixiana (viz bod 5.1).
Parenterální antikoagulancia	Lixiana	Tyto léčivé přípravky se nemají podávat současně. Subkutánní antikoagulancia (tj. nízkomolekulární hepariny, fondaparinux): Ukončete subkutánní podávání antikoagulancia a v době, kdy měla být podána další dávka subkutánně podávaného antikoagulancia, začněte podávat přípravek Lixiana. Intravenózně podávaný nefrakcionovaný heparin (UFH): Přerušete infuzi a o 4 hodiny později začněte podávat přípravek Lixiana.

Přechod z přípravku Lixiana		
Z	Na	Doporučení
Lixiana	Antagonista vitamínu K	<p>Během přechodu z přípravku Lixiana na antagonistu vitamínu K existuje možnost nedostatečné antikoagulace. Během jakéhokoliv přechodu na alternativní antikoagulancium je třeba zajistit kontinuální adekvátní antikoagulaci.</p> <p><i>Perorální možnost:</i> Pacientům, kteří v současnosti užívají dávku 60 mg, podávejte přípravek Lixiana v dávce 30 mg jednou denně spolu s vhodnou dávkou antagonisty vitamínu K.</p> <p>Pacientům, kteří v současnosti užívají dávku 30 mg (z důvodu jednoho nebo více z následujících klinických faktorů: středně závažná až závažná porucha funkce ledvin (CrCL 15-50 ml/min), nízká tělesná hmotnost nebo použití s některými inhibitory P-gp), podávejte přípravek Lixiana v dávce 15 mg jednou denně spolu s vhodnou dávkou antagonisty vitamínu K.</p> <p>Pacienti nemají užívat úvodní dávku antagonisty vitamínu K za účelem rychlého dosažení stabilní hodnoty INR mezi 2 a 3. Doporučuje se vzít v úvahu udržovací dávku antagonisty vitamínu K a to, zda pacient dříve užíval antagonistu vitamínu K, nebo v souladu s místní praxí použít platný léčebný algoritmus pro antagonisty vitamínu K řízený INR.</p> <p>Jakmile je dosaženo stabilní hodnoty INR $\geq 2,0$, má se podávání přípravku Lixiana ukončit. U většiny pacientů (85 %) by mělo být možné dosáhnout INR $\geq 2,0$ v průběhu 14 dnů souběžného podávání přípravku Lixiana a antagonisty vitamínu K. Po 14 dnech se doporučuje podávání přípravku Lixiana ukončit a pokračovat v titrování dávky antagonisty vitamínu K do dosažení hodnoty INR mezi 2 a 3.</p> <p>V průběhu prvních 14 dnů souběžné léčby se doporučuje měřit INR minimálně 3krát těsně před užitím denní dávky přípravku Lixiana, aby se minimalizoval vliv přípravku Lixiana na hodnotu INR. Souběžné podávání přípravku Lixiana a antagonisty vitamínu K může zvýšit INR po podání přípravku Lixiana až o 46 %.</p> <p><i>Parenterální možnost:</i> Ukončete podávání přípravku Lixiana a v době, kdy měla být podána další dávka přípravku Lixiana, podejte parenterální antikoagulancium a antagonistu vitamínu K. Jakmile je dosaženo stabilní hodnoty INR $\geq 2,0$, má se podávání parenterálního antikoagulancia ukončit a pokračovat v podávání antagonisty vitamínu K.</p>

Přechod z přípravku Lixiana		
Z	Na	Doporučení
Lixiana	Jiná perorální antikoagulancia než antagonistu vitamínu K	Ukončete podávání přípravku Lixiana a v době, kdy měla být podána další dávka přípravku Lixiana, začněte podávat jiné antikoagulancium než antagonistu vitamínu K.
Lixiana	Parenterální antikoagulancia	Tyto látky se nemají podávat současně. Ukončete podávání přípravku Lixiana a v době, kdy měla být podána další dávka přípravku Lixiana, začněte podávat parenterální antikoagulancium.

Zvláštní populace

Posouzení renální funkce

- Renální funkce se má posoudit před zahájením léčby přípravkem Lixiana u všech pacientů výpočtem clearance kreatininu (CrCL), aby bylo možné vyloučit pacienty v konečném stadiu renálního onemocnění (tj. CrCL < 15 ml/min), podat správnou dávku přípravku Lixiana pacientům s CrCL 15-50 ml/min (30 mg jednou denně) a pacientům s CrCL > 50 ml/min (60 mg jednou denně) a aby bylo možné rozhodnout o použití přípravku Lixiana u pacientů se zvýšenou clearance kreatininu (viz bod 4.4).
- Renální funkce se má posoudit také při podezření na změnu renální funkce v průběhu léčby (např. při hypovolémii, dehydrataci a v případě souběžného použití některých léčivých přípravků).

Metoda, která byla použita při posuzování renální funkce (CrCL v ml/min) v průběhu klinického vývoje přípravku Lixiana, byla metoda podle Cockcrofta a Gaulta. Vzorec je následující:

- Pro kreatinin v $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{věk [roky]}) \times \text{hmotnost [kg]} (\times 0,85 \text{ pro ženy})}{\text{sérový kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Pro kreatinin v mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{věk [roky]}) \times \text{hmotnost [kg]} (\times 0,85 \text{ pro ženy})}{72 \times \text{sérový kreatinin [mg/dl]}}$$

Doporučuje se použití této metody při posuzování CrCL pacientů před léčbou a v průběhu léčby přípravkem Lixiana.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CrCL > 50-80 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lixiana 60 mg jednou denně.

U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (CrCL 15-50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně (viz bod 5.2).

U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) (CrCL < 15 ml/min) nebo u pacientů na dialýze se použití přípravku Lixiana nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Lixiana je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (viz bod 4.3).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se použití přípravku Lixiana nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučená dávka přípravku Lixiana 60 mg jednou denně (viz bod 5.2). Přípravek Lixiana se má používat s opatrností u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením funkce jater (viz bod 4.4).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (ALT/AST >2 x horní limit normálu) nebo celkovým bilirubinem $\geq 1,5$ x horní limit normálu byli ze studií vyloučeni. Proto se má přípravek Lixiana u této populace používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před zahájením podávání přípravku Lixiana se mají provést funkční jaterní testy.

Tělesná hmotnost

U pacientů s tělesnou hmotností ≤ 60 kg je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Starší osoby

Není nutné žádné snížení dávky (viz bod 5.2).

Pohlaví

Není nutné žádné snížení dávky (viz bod 5.2).

Souběžné použití přípravku Lixiana s inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)

U pacientů, kteří souběžně užívají přípravek Lixiana a následující inhibitory P-gp: cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol, je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně (viz bod 4.5).

Při souběžném použití amiodaronu, chinidinu nebo verapamilu není nutné žádné snížení dávky (viz bod 4.5).

Použití přípravku Lixiana s jinými inhibitory P-gp včetně inhibitorů HIV proteázy nebylo zkoumáno.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lixiana u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti podstupující kardioverzi

Léčba přípravkem Lixiana může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze. U pacientů podstupujících kardioverzi řízenou transezofageální echokardiografií (TEE), kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba přípravkem Lixiana zahájena nejméně **2 hodiny** před kardioverzí, aby byla zajištěna odpovídající antikoagulace (viz body 5.1 a 5.2). V den zákroku se má kardioverze provést v průběhu 12 hodin od podání přípravku Lixiana.

Pro všechny pacienty podstupující kardioverzi: Před provedením kardioverze je třeba u všech pacientů prověřit, že pacient užil přípravek Lixiana tak, jak bylo předepsáno. Při rozhodování o zahájení léčby a o jejím trvání se musí vzít v úvahu pokyny dané doporučením pro antikoagulační léčbu pacientů podstupujících kardioverzi.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Lixiana se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Klinicky významné aktivní krvácení.
- Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení.

- Léze nebo stav, který je považován za významné riziko závažného krvácení. Mohou mezi ně patřit současné nebo nedávno prodělané ulcerace gastrointestinálního traktu, přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku.
- Nekontrolovaná těžká hypertenze.
- Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, např. nefracionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparinem, dalteparinem atd.), heparinovými deriváty (fondaparinuxem atd.), perorálními antikoagulanty (warfarinem, dabigatran etexilátem, rivaroxabanem, apixabanem atd.) se nedoporučuje s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z perorální antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Lixiana 15 mg není indikován k monoterapii, jelikož ta může vést ke snížené účinnosti. Je indikován pouze pro přechod z přípravku Lixiana 30 mg (u pacientů s jedním nebo více klinickými faktory pro zvýšení expozice viz tabulka 1). na antagonisty vitamínu K, spolu s příslušnou dávkou antagonisty vitamínu K (viz tabulka 2, bod 4.2).

Riziko krvácení

Edoxaban zvyšuje riziko krvácení a může způsobit závažné, potenciálně smrtelné krvácení. Při použití přípravku Lixiana, stejně jako při použití jiných antikoagulantů, se doporučuje opatrnost u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Lixiana je třeba přerušit (viz body 4.8 a 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby edoxabanem v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K častěji pozorováno slizniční krvácení (např. epistaxe, gingivální, gastrointestinální, genitourinární krvácení) a anémie. Proto kromě adekvátního klinického sledování, pokud je to vhodné, může být laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu přínosem pro detekci okultního krvácení.

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se po zahájení léčby neobjeví známky a příznaky krvácivých komplikací a anémie (viz bod 4.8). Při jakémkoli nevysvětlitelném poklesu hladin hemoglobinu nebo krevního tlaku je třeba hledat místo krvácení.

Antikoagulační účinek edoxabanu nelze spolehlivě monitorovat standardními laboratorními testy. Specifická látka na zvrácení antikoagulačního účinku edoxabanu není dostupná (viz bod 4.9).

Hemodialýza významně nepřispívá ke clearance edoxabanu (viz bod 5.2).

Starší osoby

U starších pacientů se má přípravek Lixiana souběžně s kyselinou acetylsalicylovou používat s opatrností kvůli možnému vyššímu riziku krvácení (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

Plazmatická AUC u subjektů s mírnou (CrCL > 50-80 ml/min), středně závažnou (CrCL 30-50 ml/min) a závažnou (CrCL < 30 ml/min, avšak ne na dialýze) poruchou funkce ledvin byla zvýšená o 32 %, 74 %, resp. o 72 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (snížení dávky viz bod 4.2).

U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nebo u pacientů na dialýze se použití přípravku Lixiana nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Renální funkce u NVAF

U edoxabanu byla v porovnání s dobře nastaveným režimem léčby warfarinem pozorována tendence ke snižování účinnosti při zvyšující se clearance kreatininu (viz bod 5.1). Proto se má edoxaban používat u pacientů s NVAF a vysokou clearance kreatininu pouze po pečlivém posouzení rizika tromboembolie a krvácení u každého případu jednotlivě.

Posouzení renální funkce: CrCL se má sledovat na začátku léčby u všech pacientů a následně, pokud je to klinicky indikováno (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Lixiana se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Přípravek Lixiana se má používat s opatrností u pacientů s mírným nebo středně těžkým poškozením funkce jater (viz bod 4.2).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (ALT/AST >2 x horní limit normálu) nebo celkovým bilirubinem $\geq 1,5$ x horní limit normálu byli ze studií vyloučeni. Proto se má přípravek Lixiana u této populace používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před zahájením podávání přípravku Lixiana se mají provést funkční jaterní testy.

U pacientů léčených přípravkem Lixiana po dobu delší než 1 rok se doporučuje pravidelné sledování funkce jater.

Přerušení léčby z důvodu chirurgického zákroku a jiných intervencí

Je-li nutné přerušit antikoagulační léčbu, aby se snížilo riziko krvácení při chirurgických či jiných zákrocích, má se ukončit podávání přípravku Lixiana co nejdříve, pokud možno nejméně 24 hodin před zákrokem.

Při rozhodování, zda by měl být zákrok odložen až do doby, kdy uplyne 24 hodin od poslední dávky přípravku Lixiana, se má zvážit zvýšené riziko krvácení vzhledem k naléhavosti intervence. Přípravek Lixiana se má po chirurgických či jiných zákrocích začít znovu podávat, jakmile je zajištěna odpovídající hemostáza, přičemž doba do nástupu antikoagulačního léčebného účinku edoxabanu je 1-2 hodiny. Není-li možné podávat v průběhu chirurgické intervence nebo po ní perorální léčivé přípravky, zvažte podání parenterálního antikoagulancia a pak přejděte na perorální podávání přípravku Lixiana jednou denně (viz bod 4.2).

Antikoagulancia, antiagregancia a trombolytika

Souběžné použití léků ovlivňujících hemostázu může zvýšit riziko krvácení. Mezi takové léky patří kyselina acetylsalicylová (ASA), inhibitory receptoru destiček P2Y₁₂, jiná antitrombotika, fibrinolytická terapie a dlouhodobě podávané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) (viz bod 4.5).

Umělé srdeční chlopně a středně závažná až závažná mitrální stenóza

Edoxaban nebyl hodnocen u pacientů s mechanickými srdečními chlopněmi, u pacientů v průběhu prvních 3 měsíců po implantaci bioprostetické srdeční chlopně s atriální fibrilací nebo bez ní ani u pacientů se středně závažnou až závažnou mitrální stenózou. Proto se použití edoxabanu u těchto pacientů nedoporučuje.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii

Přípravek Lixiana se nedoporučuje jako alternativa nefrakcionovaného heparinu u hemodynamicky nestabilních pacientů s plicní embolií nebo u těch, kterým může být provedena trombolýza nebo plicní embolektomie, jelikož bezpečnost a účinnost edoxabanu nebyly v těchto klinických situacích stanoveny.

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním

Účinnost a bezpečnost edoxabanu v léčbě a/nebo prevenci VTE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním nebyla stanovena.

Laboratorní koagulační parametry

Přestože léčba edoxabanem nevyžaduje rutinní monitorování, je možné účinek na antikoagulaci odhadnout pomocí kalibrované kvantitativní analýzy anti-FXa aktivity, což může pomoci při klinickém rozhodování v určitých situacích, jako např. při předávkování a při urgentním chirurgickém zákroku (viz také bod 5.2).

Edoxaban prodlužuje standardní koagulační testy, např. protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), což je důsledkem inhibice faktoru Xa. Zaznamenané změny těchto koagulačních testů při očekávané léčebné dávce jsou však malé, velmi kolísají a nelze je použít ke sledování antikoagulačního účinku edoxabanu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Edoxaban se absorbuje převážně v horní části zažívacího traktu. Proto léčivé přípravky nebo chorobné stavy, které zrychlují vyprazdňování žaludku a motilitu střev, mohou snižovat rozpouštění a absorpci edoxabanu.

Inhibitory P-gp

Edoxaban je substrátem pro efluxní transportér P-gp. Ve studiích farmakokinetiky vedlo souběžné podávání edoxabanu s inhibitory P-gp: cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem, ketokonazolem, chinidinem nebo verapamilem ke zvýšení plazmatické koncentrace edoxabanu. Souběžné použití edoxabanu s cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem nebo ketokonazolem vyžaduje snížení dávky na 30 mg jednou denně. Na základě klinických údajů souběžné použití edoxabanu s chinidinem, verapamilem nebo amiodaronem nevyžaduje snížení dávky (viz bod 4.2). Použití edoxabanu s jinými inhibitory P-gp včetně inhibitorů HIV proteázy nebylo zkoumáno.

Přípravek Lixiana v dávce 30 mg jednou denně je nutné podávat při souběžném použití s následujícími inhibitory P-gp:

- *Cyklosporin*: současné podání jedné dávky 500 mg cyklosporinu s jednou dávkou 60 mg edoxabanu zvýšilo AUC a C_{max} edoxabanu o 73 %, resp. o 74 %.
- *Dronedaron*: dronedaron v dávce 400 mg dvakrát denně podávaný po dobu 7 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 5. den zvýšil AUC a C_{max} edoxabanu o 85 %, resp. o 46 %.
- *Erythromycin*: erythromycin v dávce 500 mg čtyřikrát denně podávaný po dobu 8 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 7. den zvýšil AUC a C_{max} edoxabanu o 85 %, resp. o 68 %.
- *Ketokonazol*: ketokonazol v dávce 400 mg jednou denně podávaný po dobu 7 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 4. den zvýšil AUC a C_{max} edoxabanu o 87 %, resp. o 89 %.

Podávání přípravku Lixiana v dávce 60 mg jednou denně se doporučuje při souběžném použití s následujícími inhibitory P-gp:

- *Chinidin*: chinidin v dávce 300 mg jednou denně 1. a 4. den a třikrát denně 2. a 3. den, s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 3. den zvýšil AUC edoxabanu za 24 hodin o 77 % a C_{max} o 85 %.
- *Verapamil*: verapamil v dávce 240 mg jednou denně podávaný po dobu 11 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 10. den zvýšil AUC a C_{max} edoxabanu přibližně o 53 %.
- *Amiodaron*: souběžné podávání amiodaronu 400 mg jednou denně s edoxabanem 60 mg jednou denně zvýšilo AUC o 40 % a C_{max} o 66 %. Toto zvýšení nebylo považováno za klinicky významné. Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 zabývající se NVAf byly výsledky účinnosti a bezpečnosti podobné u subjektů se souběžným podáváním amiodaronu a bez souběžného podávání amiodaronu.

Induktory P-gp

Souběžné podávání edoxabanu s induktorem P-gp rifampicinem vedlo k poklesu střední hodnoty AUC edoxabanu a zkrácení poločasu, s možným poklesem farmakodynamického účinku. Současné

podání edoxabanu s jinými induktory P-gp (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou) může vést ke snížení plazmatických koncentrací edoxabanu. Při společném podávání s induktory P-gp se má edoxaban používat s opatrností.

Substráty P-gp

Digoxin: společné podávání edoxabanu v dávce 60 mg jednou denně 1. až 14. den s opakovanou dávkou digoxinu 0,25 mg dvakrát denně (8. a 9. den) a 0,25 mg jednou denně (10. až 14. den) zvýšilo C_{max} edoxabanu o 17 % bez významného účinku na AUC nebo renální clearance v ustáleném stavu. Při hodnocení účinků edoxabanu na farmakokinetiku digoxinu došlo ke zvýšení C_{max} digoxinu přibližně o 28 % a AUC o 7 %. To nebylo považováno za klinicky relevantní. Při podávání přípravku Lixiana s digoxinem není nutná žádná úprava dávky.

Antikoagulancia, antiagregancia a NSAID

Antikoagulancia: společné podávání edoxabanu s jinými antikoagulancii je kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.3).

Kyselina acetylsalicylová (ASA): společné podávání ASA (100 mg nebo 325 mg) a edoxabanu zvýšilo dobu krvácivosti vzhledem ke kterémukoli z těchto přípravků podaných samostatně. Společné podávání vysokých dávek ASA (325 mg) zvýšilo C_{max} a AUC edoxabanu v ustáleném stavu o 35 %, resp. o 32 %. Dlouhodobé souběžné podávání vysokých dávek ASA (325 mg) a edoxabanu se nedoporučuje. Souběžné podávání vyšších dávek ASA než 100 mg se má provádět pouze pod lékařským dohledem.

V klinických studiích bylo povoleno souběžné použití ASA (v nízké dávce ≤ 100 mg/den), jiných antiagregancií a thienopyridinů a vedlo k přibližně 2násobnému nárůstu závažného krvácení ve srovnání s terapií bez souběžné léčby, i když v podobné míře ve skupinách s edoxabanem a warfarinem (viz bod 4.4). Společné podávání nízké dávky ASA (≤ 100 mg) neovlivnilo maximální ani celkovou expozici edoxabanu, ani po jedné dávce, ani v ustáleném stavu.

Edoxaban lze podávat společně s ASA v nízké dávce (≤ 100 mg/den).

Inhibitory krevních destiček: ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 bylo povoleno souběžné použití thienopyridinů (např. klopidogrelu) v monoterapii a vedlo ke zvýšení klinicky relevantního krvácení. Při použití edoxabanu však bylo riziko krvácení nižší ve srovnání s warfarinem (viz bod 4.4).

Existují velmi omezené zkušenosti při použití edoxabanu s duální antiagregační léčbou nebo fibrinolytickými látkami.

NSAID: společné podávání naproxenu a edoxabanu zvýšilo dobu krvácivosti vzhledem ke kterémukoli z těchto přípravků při samostatném podávání. Naproxen neměl žádný vliv na C_{max} a AUC edoxabanu. V klinických studiích vedlo společné podávání NSAID ke zvýšení klinicky relevantního krvácení. Dlouhodobé používání NSAID s edoxabanem se nedoporučuje.

Účinek edoxabanu na jiné léčivé přípravky

Edoxaban zvýšil C_{max} souběžně podávaného digoxinu o 28 %; AUC však nebyla ovlivněna. Edoxaban neměl žádný vliv na C_{max} a AUC chinidinu.

Edoxaban snížil C_{max} a AUC souběžně podávaného verapamilu o 14 %, resp. o 16 %.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby edoxabanem zabránit otěhotnění.

Těhotenství

Bezpečnost a účinnost edoxabanu u těhotných žen nebyly stanoveny. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k možné reprodukční toxicitě, známému riziku krvácení

a důkazu, že edoxaban prochází placentou, je přípravek Lixiana kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Bezpečnost a účinnost edoxabanu u kojících žen nebyly stanoveny. Údaje z experimentů na zvířatech signalizují, že je edoxaban vylučován do mateřského mléka. Proto je podávání přípravku Lixiana během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie užívání edoxabanu u lidí s cílem vyhodnotit účinky na fertilitu. Ve studii samčí a samičí fertility na potkanech nebyly pozorovány žádné účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lixiana nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost edoxabanu byla hodnocena ve dvou studiích fáze 3, do kterých bylo zahrnuto 21 105 pacientů s NVAF (studie ENGAGE AF-TIMI 48) a 8 292 pacientů s VTE (DVT a PE) (studie Hokusai-VTE).

Průměrná expozice edoxabanu v dávce 60 mg (zahrnující redukovanou dávku 30 mg) byla 2,5 roku u 7 012 pacientů ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 a 251 dnů u 4 118 pacientů ve studii Hokusai-VTE. Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 2 256 (32,2 %) pacientů léčených edoxabanem v dávce 60 mg (redukovanou dávkou 30 mg) ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 a u 1 249 (30,3 %) pacientů ve studii Hokusai-VTE.

V obou studiích byly nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s krvácením při podávání edoxabanu v dávce 60 mg za hodnocených podmínek krvácení do měkkých tkání kůže (až 5,9 %) a epistaxe (až 4,7 %), zatímco vaginální krvácení (9,0 %) bylo nejčastějším nežádoucím účinkem souvisejícím s krvácením pouze ve studii Hokusai-VTE.

Krvácení může nastat na jakémkoli místě a může být závažné, a dokonce fatální (viz bod 4.4). Jinými častými nežádoucími účinky při podávání edoxabanu byly anémie, vyrážka a abnormální funkční jaterní testy.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 3 je uveden přehled nežádoucích účinků ze dvou pivotních studií fáze 3 u pacientů s VTE (DVT a PE) (studie Hokusai-VTE) a fibrilací síní (studie ENGAGE AF-TIMI 48) zahrnující obě indikace. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů a frekvence za pomoci následující konvence:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Přehled nežádoucích účinků pro NVAF a VTE

Třídy orgánových systémů	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	
Anémie	Časté
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné
Alergický edém	Vzácné
Poruchy nervového systému	
Závratě	Časté
Bolest hlavy	Časté
Intrakraniální krvácení (ICH)	Méně časté
Subarachnoidální krvácení	Vzácné
Poruchy oka	
Krvácení spojivky/skléry	Méně časté
Nitrooční krvácení	Méně časté
Srdeční poruchy	
Perikardiální krvácení	Vzácné
Cévní poruchy	
Jiné krvácení	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Bolest břicha	Časté
Krvácení v dolní části zažívacího traktu	Časté
Krvácení v horní části zažívacího traktu	Časté
Orální krvácení / krvácení z faryngu	Časté
Nauzea	Časté
Retroperitoneální krvácení	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	
Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	Časté
Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	Časté
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Méně časté
Zvýšené hladiny transamináz	Méně časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Krvácení do měkkých tkání kůže	Časté
Vyrážka	Časté
Svědění	Časté
Kopřivka	Méně časté

Třídy orgánových systémů	Frekvence
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Intramuskulární krvácení (bez kompartment syndromu)	Vzácné
Nitrokloubní krvácení	Vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	
Makroskopická hematurie / krvácení z močové trubice	Časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Vaginální krvácení ¹	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě vpichu	Časté
Vyšetření	
Abnormální funkční jaterní test	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Krvácení v místě operace	Méně časté
Subdurální krvácení	Vzácné
Krvácení v souvislosti s výkonem	Vzácné

¹ Četnost hlášení vychází z populace žen v klinických studiích. Vaginální krvácení bylo hlášeno často u žen do 50 let věku, zatímco méně často bylo hlášeno u žen nad 50 let věku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání přípravku Lixiana spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo jakéhokoli orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Znamky, příznaky a závažnost (včetně fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9 Léčba krvácení). V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby edoxabanem v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K mnohem častěji pozorováno slizniční krvácení (např. epistaxe, gastrointestinální krvácení, urogenitální krvácení) a anémie. Při posuzování stavu může být potřeba, pokud je to shledáno vhodným, kromě adekvátního klinického sledování pacientů provést laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu pro detekci okultního krvácení. Riziko krvácení bude možná zvýšeno u některých skupin pacientů, například osob s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz Riziko krvácení v bodě 4.4). Menstruační krvácení může být intenzivnější a/nebo prodloužené. Hemoragické komplikace se mohou projevat jako celková slabost, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok.

V souvislosti s užíváním přípravku Lixiana byly hlášeny známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfuze. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování edoxabanem může vést ke krvácení. Zkušenosti s případy předávkování jsou velmi omezené.

Specifické antidotum blokující farmakodynamický účinek edoxabanu není k dispozici.

V případě předávkování edoxabanem lze za účelem snížení absorpce zvážit včasné podání aktivního uhlí. Toto doporučení je založeno na standardní léčbě předávkování léky a vychází z dostupných údajů s podobnými sloučeninami, protože použití aktivního uhlí ke snížení absorpce edoxabanu nebylo specificky testováno v klinickém programu edoxabanu.

Léčba krvácení

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného edoxabanem, musí se podání další dávky edoxabanu odložit nebo se léčba musí ukončit, dle potřeby. Edoxaban má poločas asi 10 až 14 hodin (viz bod 5.2). Léčba by měla být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. Podle potřeby je třeba použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. u závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhradou tekutin a zajištěním hemodynamické podpory, krevní deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti na přidružené anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

U život ohrožujícího krvácení, které nelze kontrolovat pomocí takových opatření, jako je transfuze nebo hemostáza, bylo prokázáno, že podání koncentráту protrombinového komplexu 4 faktorů (PCC) v dávce 50 IU/kg zvrátí účinky přípravku Lixiana za 30 minut po dokončení infuze.

Lze také zvážit podání rekombinantního faktoru VIIa (r-FVIIa). S použitím tohoto přípravku u osob užívajících edoxaban jsou však k dispozici pouze omezené klinické zkušenosti.

V případě závažného krvácení se má zvážit konzultace s odborníkem na koagulaci, pokud je odborník v místě dostupný.

Neočekává se, že by protamin-sulfát a vitamin K ovlivnily antikoagulační aktivitu edoxabanu.

U osob užívajících edoxaban neexistují zkušenosti s použitím antifibrinolytik (kyseliny tranexamové, kyseliny aminokapronové). Neexistují ani vědecká zdůvodnění přínosu, ani zkušenosti s použitím systémových hemostatik (desmopresinu, aprotininu) u osob užívajících edoxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u edoxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antitrombotika, ATC kód: B01AF03

Mechanismus účinku

Edoxaban je vysoce selektivní, přímý a reverzibilní inhibitor faktoru Xa, serinové proteázy nacházející se v závěrečné společné cestě koagulační kaskády. Edoxaban inhibuje volný faktor Xa a aktivitu protrombinázy. Inhibice faktoru Xa v koagulační kaskádě snižuje tvorbu trombinu, prodlužuje koagulační čas a snižuje riziko vzniku trombu.

Farmakodynamické účinky

Edoxaban vykazuje rychlý nástup farmakodynamických účinků do 1-2 hodin, což odpovídá maximální expozici edoxabanu (C_{max}). Farmakodynamické účinky stanovené analýzou anti-FXa aktivity jsou předvídatelné a korelují s dávkou a koncentrací edoxabanu. Edoxaban také v testech prodlužuje koagulační čas, např. protrombinový čas (PT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), což je důsledkem inhibice faktoru Xa. Změny pozorované v těchto koagulačních testech se očekávají při terapeutické dávce, jsou však malé, podléhají vysokému stupni variability a nelze je použít ke sledování antikoagulačního účinku edoxabanu.

Účinky markerů koagulace při přechodu z rivaroxabanu, dabigatranu nebo apixabanu na edoxaban
V klinických farmakologických studiích užívaly zdravé subjekty rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně, dabigatran v dávce 150 mg dvakrát denně nebo apixaban v dávce 5 mg dvakrát denně; 4. den následovala jedna dávka 60 mg edoxabanu. Byl zjišťován vliv na protrombinový čas (PT) a další koagulační biologické markery (např. anti-FXa, aPTT). PT po přechodu na edoxaban 4. den odpovídal PT při užívání rivaroxabanu a apixabanu 3. den. U dabigatranu byla pozorována vyšší aktivita aPTT po podání edoxabanu při předchozí léčbě dabigatranem ve srovnání s aktivitou aPTT po léčbě samotným edoxabanem. To se považuje za přetrvávající účinek léčby dabigatranem, nevedlo to však k prodloužení krvácivosti.

Na základě těchto údajů lze při přechodu z těchto antikoagulancií na edoxaban zahájit první dávkou edoxabanu v době, kdy měla být podána další plánovaná dávka předchozího antikoagulancia (viz bod 4.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence mozkové příhody a systémové embolizace

Klinický program edoxabanu pro fibrilaci síní byl navržen tak, aby se prokázala účinnost a bezpečnost dvou různých dávek ve skupinách s edoxabanem oproti warfarinu v prevenci mozkové příhody a systémové embolizace u subjektů s nevalvulární fibrilací síní a středním až vysokým rizikem mozkové příhody a systémových embolických příhod (SEE).

V pivotní studii ENGAGE AF-TIMI 48 (příhodami řízená, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná studie fáze 3 s paralelními skupinami) bylo 21 105 subjektů s průměrným skóre CHADS₂ 2,8 randomizováno buď do léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 30 mg jednou denně, nebo do léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg jednou denně nebo do skupiny s warfarinem. Subjekty z obou léčebných skupin s edoxabanem užívaly poloviční dávku, pokud byl přítomen jeden nebo více z následujících klinických faktorů: středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30-50 ml/min), nízká tělesná hmotnost (≤ 60 kg) nebo souběžné použití specifických inhibitorů P-gp (verapamilu, chinidinu, dronedaronu).

Primární cílový parametr účinnosti byl souborem mozkové příhody a SEE. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly: soubor mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin; závažnou kardiovaskulární nežádoucí příhodu, která zahrnovala infarkt myokardu (IM) bez fatálních následků, mozkovou příhodu bez fatálních následků, SEE bez fatálních následků a úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo v důsledku krvácení; soubor mozkové příhody, SEE a úmrtnost z jakýchkoli příčin.

Medián expozice hodnocenému léku u obou léčebných skupin s edoxabanem v dávce 60 mg a 30 mg byl 2,5 roku. Medián následného sledování ve studii u obou léčebných skupin s edoxabanem v dávce 60 mg a 30 mg byl 2,8 roku. Medián expozice vyjádřený v pacientorocích byl 15 471 u léčebné skupiny užívající 60 mg, resp. 15 840 u léčebné skupiny užívající 30 mg, a medián následného sledování vyjádřený v pacientorocích byl 19 191 u léčebné skupiny užívající 60 mg, resp. 19 216 u léčebné skupiny užívající 30 mg.

Ve skupině s warfarinem byl medián doby v terapeutickém rozmezí (TTR; INR 2,0 až 3,0) 68,4 %.

Hlavní analýza účinnosti byla zaměřena na průkaz non-inferiority edoxabanu oproti warfarinu při první mozkové příhodě nebo SEE, které se objevily v průběhu léčby nebo do 3 dnů od poslední užití dávky v modifikované populaci podle původního léčebného záměru (*modified intention-to-treat*, mITT). Edoxaban v dávce 60 mg byl non-inferiorní oproti warfarinu u primárního cílového ukazatele účinnosti mozkové příhody nebo SEE (horní limit 97,5% intervalu spolehlivosti [CI] poměru rizik [HR] byl pod předem určenou hranicí non-inferiority 1,38) (tabulka 4).

Tabulka 4: Případy mozkové příhody a systémové embolie ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, on-treatment)

Primární cílový ukazatel	Edoxaban 60 mg (redukována dávka 30 mg) (N = 7 012)	Warfarin (N = 7 012)
První mozková příhoda/SEE^a		
n	182	232
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
Hodnota p pro non-inferioritu ^c	< 0,0001	
První ischemická mozková příhoda		
n	135	144
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^b	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
První hemoragická mozková příhoda		
n	40	76
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^b	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
První SEE		
n (%/rok) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Zkratky: HR = poměr rizik oproti warfarinu, CI = interval spolehlivosti, n = počet příhod, mITT = modifikovaný léčebný záměr, N = počet subjektů v mITT populaci, SEE = systémová embolická příhoda.

^a Subjekt může být zahrnut ve více řádcích.

^b Četnost výskytu příhod (%/rok) je vypočtena jako počet příhod/expozice vyjádřená v pacientoletech.

^c Oboustranná hodnota p vychází z hranice non-inferiority 1,38.

V průběhu celého období studie se v populaci ITT (analýza provedená na průkaz superiority) objevila hodnocená mozková příhoda nebo SEE u 296 subjektů ve skupině s edoxabanem v dávce 60 mg (1,57 % za rok) a u 337 subjektů ve skupině s warfarinem (1,80 % za rok). V porovnání se subjekty léčenými warfarinem byl HR ve skupině s edoxabanem v dávce 60 mg 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,08 pro superioritu).

V analýzách podskupin studie ENGAGE AF-TIMI 48 byla četnost výskytu příhod u subjektů v léčebné skupině s dávkou 60 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg (z důvodu tělesné hmotnosti ≤ 60 kg, středně závažné poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp), 2,29 % za rok u primárního cílového ukazatele ve srovnání s četností výskytu příhod 2,66 % za rok u odpovídajících subjektů ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Cílové ukazatele účinnosti pro předem specifikované hlavní podskupiny (s redukcí dávky podle potřeby), zahrnující věk, tělesnou hmotnost, pohlaví, stav funkce ledvin, předchozí cévní mozkovou příhodu nebo TIA, diabetes mellitus a inhibitory P-gp, byly celkově konzistentní s primárními cílovými ukazateli účinnosti pro celkovou populaci hodnocenou ve studii.

Poměr rizik (edoxaban v dávce 60 mg oproti warfarinu) s 95% intervalem spolehlivosti pro primární cílový ukazatel v centrech s kratší průměrnou dobou dosažení cílového rozmezí INR (INR TTR) pro

warfarin byl 0,73-0,80 pro 3 nejnižší kvartily (INR TTR \leq 57,7 % až \leq 73,9 %). V centrech s nejlepší kontrolou léčby warfarinem byl 1,07 (0,648; 1,751) (4. kvartil s $>$ 73,9% hodnot INR v terapeutickém rozmezí).

Byla zjištěna statisticky významná interakce mezi účinkem edoxabanu na hlavní výsledek studie (mozkovou příhodu / SEE) a renální funkcí (hodnota p 0,0042; mITT, celkové období studie) oproti warfarinu.

V tabulce 5 jsou uvedeny případy ischemické mozkové příhody / SEE dle kategorie clearance kreatininu u pacientů s NVAF ve studii ENGAGE AF-TIMI 48. V obou léčebných skupinách se snižuje míra výskytu příhod při zvyšující se CrCL.

Tabulka 5: Počet ischemických mozkových příhod / SEE dle kategorie clearance kreatininu ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, mITT, soubor analýz pro celkové období studie

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 až ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 až ≤ 90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 až ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 až ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Zkratky: N = počet pacientů; mITT populace po celkové období studie; n = počet pacientů v podskupině

*Poměr rizik (HR) se nepočítal, pokud počet příhod byl $<$ 5 v jedné léčebné skupině.

V rámci podskupin dle renální funkce byly výsledky sekundárních parametrů účinnosti konzistentní s výsledky primárních cílových ukazatelů.

Testování superiority bylo provedeno po celkové období *intention-to-treat* (ITT) ve studii. Mozková příhoda a SEE se objevily u menšího počtu subjektů v léčebné skupině s edoxabanem v dávce 60 mg než ve skupině s warfarinem (1,57 %, resp. 1,80 % za rok), s HR 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,0807 pro superioritu).

Pro předem stanovené kompozitní cílové ukazatele pro srovnání léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg a skupiny s warfarinem byly HR (99% CI) u mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin 0,87 (0,76; 0,99), u závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody 0,89 (0,78; 1,00) a u mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z jakýchkoli příčin 0,90 (0,80; 1,01).

Výsledky pro úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 byly 769 (3,99 % za rok) u subjektů užívajících edoxaban v dávce 60 mg (redukována dávka 30 mg) oproti 836 (4,35 % za rok) u warfarinu; [HR 95% CI]: 0,91 (0,83; 1,01)].

Úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) dle renálních podskupin (edoxaban vs. warfarin): CrCL 30 až \leq 50 ml/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCL $>$ 50 až $<$ 80 ml/min [HR (95% CI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCL \geq 80 ml/min [HR (95% CI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Užívání edoxabanu v dávce 60 mg (redukována dávka 30 mg) mělo za následek nižší míru úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s warfarinem [HR (95% CI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Hodnocené údaje o účinnosti pro úmrtnost z kardiovaskulárních příčin dle renálních skupin (edoxaban vs. warfarin): CrCL 30 až ≤ 50 ml/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCL > 50 až < 80 ml/min [HR (95% CI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCL ≥ 80 ml/min [HR (95% CI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Bezpečnost u pacientů s NVAF ve studii ENGAGE AF-TIMI 48

Primárním cílovým ukazatelem bezpečnosti bylo závažné krvácení.

Bylo zjištěno významné snížení rizika ve prospěch léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg ve srovnání se skupinou s warfarinem u závažného krvácení (2,75 %, resp. 3,43 % za rok) [HR (95% CI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], intrakraniálního krvácení (0,39 %, resp. 0,85 % za rok) [HR (95% CI): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] a jiných typů krvácení (tabulka 6).

V léčebné skupině s edoxabanem v dávce 60 mg bylo ve srovnání se skupinou s warfarinem také významné snížení výskytu fatálního krvácení (0,21 %, resp. 0,38 %) [HR (95% CI): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 pro superioritu] především v souvislosti se snížením fatálního intrakraniálního krvácení [HR (95% CI): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

Tabulka 6: Krvácivé příhody ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 – analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)

	Edoxaban 60 mg (redukována dávkou 30 mg) (N = 7 012)	Warfarin (N = 7 012)
Závažné krvácení		
n	418	524
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	2,75	3,43
HR (95% CI)	0,80 (0,71; 0,91)	
Hodnota p	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	0,39	0,85
HR (95% CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Fatální krvácení		
n	32	59
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	0,21	0,38
HR (95% CI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM krvácení		
n	1 214	1 396
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	8,67	10,15
HR (95% CI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Jakékoli potvrzené krvácení^c		
n	1 865	2 114
Četnost výskytu příhod (%/rok) ^a	14,15	16,40
HR (95% CI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Zkratky: ICH = intrakraniální krvácení, HR = poměr rizik oproti warfarinu, CI = interval spolehlivosti, CRNM = méně závažné klinicky relevantní, n = počet subjektů s příhodou, N = počet subjektů v bezpečnostní populaci.

^a Četnost výskytu příhod (%/rok) je vypočtena jako počet příhod/expozice vyjádřená v pacientorocích.

^b Intrakraniální krvácení zahrnuje primární hemoragickou mozkovou příhodu, subarachnoidální krvácení, epidurální/subdurální krvácení a ischemickou mozkovou příhodu s významnou hemoragickou konverzí. Počet případů intrakraniálního krvácení zahrnuje všechny případy intrakraniálního krvácení hlášené pomocí elektronických formulářů pro hlášení případů (eCRF) hodnoceného cerebrovaskulárního a jiného než intrakraniálního krvácení („Adjudicated Cerebrovascular and Non-Intracranial bleed eCRF“) potvrzené hodnotitelem.

^c „Jakékoli potvrzené krvácení“ zahrnuje krvácení, které bylo definováno hodnotitelem jako klinicky zjevné.

Poznámka: subjekt může být zahrnut do několika podkategorií, jestliže u něj došlo k příhodě v těchto kategoriích. První příhoda každé kategorie je zahrnuta do analýzy.

V tabulkách 7, 8 a 9 jsou uvedeny případy závažného krvácení, fatálního krvácení a intrakraniálního krvácení dle kategorie clearance kreatininu u pacientů s NVAF ve studii ENGAGE AF-TIMI 48. V obou léčebných skupinách se snižuje míra výskytu příhod při zvyšující se CrCL.

Tabulka 7: Počet příhod závažného krvácení dle kategorie clearance kreatininu ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 až ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 až ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 až ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 až ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44; 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29; 1,15)

Tabulka 8: Počet příhod fatálního krvácení dle kategorie clearance kreatininu ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 až ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 až ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 až ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 až ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabulka 9: Počet příhod intrakraniálního krvácení dle kategorie clearance kreatininu ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarin (N = 7012)			HR (95% CI)
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 až ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 až ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 až ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 až ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Zkratky: N = počet pacientů; mITT populace po celkové období studie; n = počet pacientů v podskupině

*Poměr rizik (HR) se nepočítal, pokud počet příhod byl < 5 v jedné léčebné skupině.

^a Období léčby („on-treatment“): doba od první dávky hodnoceného léku do poslední dávky plus 3 dny.

V analýzách podskupin studie ENGAGE AF-TIMI 48 se u subjektů v léčebné skupině s dávkou 60 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg z důvodu tělesné hmotnosti ≤ 60 kg, středně závažné poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp, objevila příhoda závažného krvácení u 104 subjektů s edoxabanem v redukované dávce 30 mg (3,05 % za rok) a u 166 subjektů užívajících redukovanou dávku warfarinu (4,85 % za rok) [HR (95% CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 bylo zjištěno významné zlepšení čistého klinického výsledku (první mozkové příhody, SEE, závažného krvácení nebo úmrtnost z jakýchkoli příčin; mITT populace, celkové období studie) ve prospěch edoxabanu, HR (95% CI): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024, při srovnání léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg a warfarinu.

Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTE)

Klinický program edoxabanu pro venózní tromboembolii (VTE) byl navržen tak, aby se prokázala účinnost a bezpečnost edoxabanu v léčbě DVT a PE a v prevenci rekurentní DVT a PE.

V pivotní studii Hokusai-VTE bylo randomizováno 8 292 subjektů do skupiny s počáteční léčbou heparinem (enoxaparinem nebo nefrakcionovaným heparinem) s následnou léčbou edoxabanem v dávce 60 mg jednou denně, nebo do skupiny s komparátorem. Ve skupině s komparátorem pacienti dostávali počáteční léčbu heparinem současně s warfarinem, který byl titrován na cílovou hodnotu INR 2,0 až 3,0, s následnou léčbou samotným warfarinem. Délka léčby se pohybovala od 3 měsíců do 12 měsíců a byla určena zkoušejícím na základě klinických parametrů pacienta.

Většina pacientů léčených edoxabanem byli běloši (69,6 %) a Asiaté (21,0 %), 3,8 % byli černoši, 5,3 % bylo zařazeno do kategorie „jiná rasa“.

Terapie trvala nejméně 3 měsíce u 3 718 (91,6 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 3 727 (91,4 %) subjektů léčených warfarinem; nejméně 6 měsíců u 3 495 (86,1 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 3 491 (85,6 %) subjektů léčených warfarinem; a 12 měsíců u 1 643 (40,5 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 1 659 (40,4 %) subjektů léčených warfarinem.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byla rekurence symptomatické VTE, definovaná jako soubor rekurentní symptomatické DVT, symptomatické PE bez fatálních následků a PE s fatálními následky

u subjektů v průběhu 12měsíčního období ve studii. Sekundární parametry účinnosti zahrnovaly kompozitní klinický parametr složený z rekurentní VTE a úmrtnost z jakýchkoli příčin.

Edoxaban v dávce 30 mg jednou denně byl použit u subjektů s jedním nebo více následujícími klinickými faktory: středně závažná porucha funkce ledvin (CrCL 30-50 ml/min); tělesná hmotnost ≤ 60 kg; souběžné použití specifických inhibitorů P-gp.

Ve studii Hokusai-VTE (tabulka 10) bylo prokázáno, že edoxaban je non-inferiorní vzhledem k warfarinu v primárním parametru účinnosti, rekurentní VTE, která se objevila u 130 ze 4 118 subjektů (3,2 %) ve skupině s edoxabanem oproti 146 ze 4 122 subjektů (3,5 %) ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ pro non-inferioritu]. Ve skupině s warfarinem byl medián doby v terapeutickém rozmezí (TTR; INR 2,0 až 3,0) 65,6 %. Ze subjektů, u kterých došlo k PE (s DVT nebo bez DVT), mělo 47 (2,8 %) subjektů ve skupině s edoxabanem a 65 (3,9 %) subjektů ve skupině s warfarinem rekurentní VTE [HR (95% CI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tabulka 10: Výsledky účinnosti ze studie Hokusai-VTE – mITT populace, celkové období studie

Primární cílový ukazatel ^a	Edoxaban 60 mg (redukovaná dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarin (N = 4 122)	Edoxaban vs. warfarin HR (95% CI) ^b hodnota p ^c
Všechny subjekty se symptomatickou rekurentní VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) hodnota p < 0,0001 (non-inferiorita)
PE s DVT nebo bez DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fatální PE nebo úmrtí, kde nelze vyloučit PE	24 (0,6)	24 (0,6)	
PE bez fatálních následků	49 (1,2)	59 (1,4)	
Pouze DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; DVT = hluboká žilní trombóza; mITT = modifikovaný léčebný záměr; HR = poměr rizik oproti warfarinu; n = počet subjektů s příhodami; N = počet subjektů v mITT populaci; PE = plicní embolie; VTE = venózní tromboembolie.

- ^a Primární cílový ukazatel účinnosti je hodnocená symptomatická rekurentní VTE (tj. kompozitní cílový ukazatel složený z DVT, PE bez fatálních následků a PE s fatálními následky).
- ^b HR, oboustranný CI vycházejí z Coxova regresního modelu proporcionálních rizik zahrnujícího léčbu a následující stratifikační faktory randomizace jako kovariáty: hlavní diagnózu (PE s DVT nebo bez DVT, pouze DVT), výchozí rizikové faktory (přechodné faktory, veškeré další) a potřebu dávky 30 mg edoxabanu / edoxabanu placebo při randomizaci (ano/ne).
- ^c Hodnota p je pro předem definovanou hranici non-inferiority 1,5.

U subjektů, které užívaly dávku redukovanou na 30 mg (převážně nízká tělesná hmotnost nebo snížená funkce ledvin), se rekurentní VTE objevila u 15 (2,1 %) subjektů ve skupině s edoxabanem a 22 (3,1 %) subjektů ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Sekundární kompozitní cílový ukazatel složený z rekurentní VTE a úmrtnost z jakýchkoli příčin se objevil u 138 subjektů (3,4 %) ve skupině s edoxabanem a u 158 subjektů (3,9 %) ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Výsledky pro úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) ve studii Hokusai-VTE byly 136 (3,3 %) u subjektů užívajících edoxaban v dávce 60 mg (redukované dávce 30 mg) oproti 130 (3,2 %) u warfarinu.

V analýze předem specifikovaných podskupin subjektů s PE bylo zjištěno, že 447 (30,6 %) subjektů léčených edoxabanem a 483 (32,2 %) subjektů léčených warfarinem mělo PE a NT-proBNP ≥ 500 pg/ml. Primární parametr účinnosti se objevil u 14 (3,1 %) subjektů s edoxabanem a u 30 (6,2 %) subjektů s warfarinem [HR (95% CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Cílové ukazatele účinnosti pro předem specifikované hlavní podskupiny (s redukcí dávky podle potřeby), zahrnující věk, tělesnou hmotnost, pohlaví a stav funkce ledvin, byly konzistentní s primárními cílovými ukazateli účinnosti pro celkovou populaci hodnocenou ve studii.

Bezpečnost u pacientů s VTE (DVT a PE) ve studii Hokusai-VTE

Primárním cílovým ukazatelem bezpečnosti bylo klinicky relevantní krvácení (závažné nebo méně závažné klinicky relevantní).

V tabulce 11 jsou shrnuty hodnocené příhody krvácení pro analýzu bezpečnosti provedenou za období skutečné léčby („on-treatment“).

Došlo k významnému snížení rizika ve prospěch edoxabanu ve srovnání s warfarinem vzhledem k primárnímu cílovému ukazateli bezpečnosti, klinicky relevantnímu krvácení, složeného ze závažného krvácení nebo méně závažného klinicky relevantního krvácení (CRNM), který se vyskytl u 349 ze 4 118 subjektů (8,5 %) ve skupině s edoxabanem a u 423 ze 4 122 subjektů (10,3 %) ve skupině s warfarinem [HR (95 % CI): 0,81 (0,71; 0,94); $p = 0,004$ pro superioritu].

Tabulka 11: Krvácivé příhody ve studii Hokusai-VTE – analýza bezpečnosti během období léčby („on-treatment“)^a

	Edoxaban 60 mg (redukováná dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarin (N = 4 122)
Klinicky relevantní krvácení (závažné a CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
Hodnota p	0,004 (pro superioritu)	
Závažné krvácení n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% CI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH s fatálními následky	0	6 (0,1)
ICH bez fatálních následků	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM krvácení		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Všechny případy krvácení		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
HR (95% CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Zkratky: ICH = intrakraniální krvácení; HR = poměr rizik oproti warfarinu; CI = interval spolehlivosti; N = počet subjektů v bezpečnostní populaci; n = počet příhod; CRNM = méně závažné klinicky relevantní

^a Období léčby („on-treatment“): doba od první dávky hodnoceného léku do poslední dávky plus 3 dny.

^b Primární cílový ukazatel bezpečnosti: klinicky relevantní krvácení (složené ze závažného a méně závažného klinicky relevantního krvácení).

V analýzách podskupin studie Hokusai-VTE se objevila příhoda závažného krvácení nebo méně závažného klinicky relevantního krvácení u 58 (7,9 %) subjektů s edoxabanem v redukované dávce 30 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg z důvodu tělesné hmotnosti ≤ 60 kg, středně závažné poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp, a u 92 (12,8 %) subjektů užívajících warfarin [HR (95% CI): 0,62 (0,44; 0,86)].

Ve studii Hokusai-VTE byl při porovnání edoxabanu a warfarinu čistý klinický výsledek (rekurentní VTE, závažné krvácení nebo úmrtnost z jakýchkoli příčin; mITT populace, celkové období studie), HR (95% CI) 1,00 (0,85; 1,18).

Pacienti podstupující kardioverzi

Byla provedena multicentrická, prospektivní, randomizovaná, otevřená studie se zaslepeným hodnocením cílového parametru (ENSURE-AF), která randomizovala 2199 subjektů (bez předchozí léčby perorálními antikoagulancii a předlěčených) s nevalvulární fibrilací síní naplánovanou ke kardioverzi, srovnávající jednou denně podávaný edoxaban 60 mg s enoxaparinem/warfarinem v dávce přizpůsobené k udržení INR v terapeutickém rozmezí 2,0-3,0 (randomizovaných v poměru 1:1), průměrná hodnota TTR při léčbě warfarinem činila 70,8 %. Bylo léčeno celkem 2149 subjektů a to buď edoxabanem (N = 1067) nebo enoxaparinem/warfarinem (N = 1082). Subjekty ve skupině léčené edoxabanem užívaly 30 mg jednou denně, pokud byl přítomen jeden nebo více z následujících klinických faktorů: středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30 -50 ml/min), nízká tělesná hmotnost (≤ 60 kg) nebo souběžné použití specifických inhibitorů P-gp. U většiny subjektů ve skupině užívající edoxaban i ve skupině užívající warfarin byla provedena kardioverze (u 83,7 %, respektive u 78,9 %) nebo byly subjekty autokonvertovány (6,6 %, respektive 8,6 %). Byly využity buď kardioverze s provedenou TEE (do 3 dnů od zahájení léčby) nebo konvenční kardioverze (nejméně 21 dní předchozí léčby). Subjekty byly léčeny po dobu 28 dní po kardioverzi.

Primární parametr účinnosti zahrnoval kombinaci cévní mozkové příhody, SEE, IM a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. U subjektů ve skupině užívající edoxaban (N = 1095) se celkově objevilo 5 (0,5 %; 95% CI 0,15 % - 1,06 %) těchto příhod a ve skupině užívající warfarin (N = 1104) 11 (1,0 %; 95% CI 0,50 % - 1,78 %) příhod; poměr pravděpodobností (*odds ratio*) 0,46 (95 % CI 0,12 – 1,43); soubor pro analýzu ITT populace pro celkové období studie s průměrnou dobou trvání 66 dnů.

Primární parametr bezpečnosti zahrnoval kombinaci závažného a méně závažného klinicky relevantního krvácení. U subjektů ve skupině užívající edoxaban (N = 1067) se celkově objevilo 16 (1,5 %; 95% CI 0,86 % - 2,42 %) těchto příhod a ve skupině užívající warfarin (N = 1082) 11 (1,0 %; 95% CI 0,51 % - 1,81 %) příhod; poměr pravděpodobností (*odds ratio*) 1,48 (95 % CI 0,64 – 3,55); soubor pro analýzu bezpečnosti – období skutečné léčby.

Tato výzkumná studie prokázala v případě kardioverze nízkou míru závažného i méně závažného klinicky relevantního krvácení a tromboembolie u obou léčebných skupin.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s edoxabanem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v prevenci arteriální trombózy, léčbě tromboembolie a prevenci tromboembolie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Edoxaban se absorbuje s maximální plazmatickou koncentrací do 1-2 hodin. Absolutní biologická dostupnost činí přibližně 62 %. Jídlo zvyšuje maximální expozici v různé míře, ale má minimální vliv na celkovou expozici. Ve studiích ENGAGE AF-TIMI 48 a Hokusai-VTE byl edoxaban podáván s jídlem nebo bez jídla. Edoxaban se špatně rozpouští při pH 6,0 nebo vyšším. Společné podávání inhibitorů protonové pumpy nemělo žádný relevantní vliv na expozici edoxabanu.

Distribuce

Dispozice je bifazická. Střední distribuční objem je 107 l se směrodatnou odchylkou 19,9 l. Vazba na plazmatické proteiny *in vitro* je přibližně 55 %. Při dávkování jednou denně neexistuje žádná klinicky relevantní akumulace edoxabanu (poměr akumulace 1,14). Koncentrace v ustáleném stavu jsou dosaženy do 3 dnů.

Biotransformace

V plazmě převažuje edoxaban v nezměněné formě. Edoxaban se metabolizuje hydrolyzou (zprostředkovanou karboxylesterázou 1), konjugací nebo oxidací enzymem CYP3A4/5 (< 10 %). Edoxaban má tři aktivní metabolity; převažující metabolit (M-4), který se tvoří hydrolyzou, je účinný a u zdravých subjektů dosahuje méně než 10 % expozice mateřské sloučeniny. Expozice jiným metabolitům je nižší než 5 %. Edoxaban je substrátem pro efluxní transportér P-glykoprotein (P-gp), není však substrátem pro vychytávací přenašeče, např. transportní polypeptid pro organické anionty OATP1B1, přenašeče organických aniontů OAT1 nebo OAT3 nebo přenašeč organických kationtů OCT2. Jeho účinný metabolit je substrátem pro OATP1B1.

Eliminace

U zdravých subjektů se celková clearance odhaduje na 22 (\pm 3) l/hod; 50 % se vyloučí ledvinami (11 l/hod). Renální clearance se podílí přibližně na 35 % podané dávky. Metabolismus a biliární/intestinální exkrece představují zbývající clearance. Poločas $t_{1/2}$ při perorálním podání je 10-14 hodin.

Linearita/nelinearita

U zdravých subjektů vykazuje edoxaban farmakokinetiku přibližně úměrnou dávce při dávkách 15 mg až 60 mg.

Zvláštní populace

Starší osoby

Po zohlednění funkce ledvin a tělesné hmotnosti neměl věk žádný další klinicky významný vliv na farmakokinetiku edoxabanu ve farmakokinetické analýze populací pivotní studie fáze 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Pohlaví

Po zohlednění tělesné hmotnosti nemělo pohlaví žádný další klinicky významný vliv na farmakokinetiku edoxabanu ve farmakokinetické analýze populací studie fáze 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnický původ

Ve farmakokinetické analýze populací studie ENGAGE AF-TIMI 48 byly maximální a celková expozice u pacientů asijského původu a u pacientů jiného než asijského původu srovnatelné.

Porucha funkce ledvin

Plazmatická AUC u subjektů s mírnou (CrCL > 50-80 ml/min), středně závažnou (CrCL 30-50 ml/min) a závažnou (CrCL < 30 ml/min, avšak ne na dialýze) poruchou funkce ledvin byla zvýšená o 32 %, 74 %, respektive o 72 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se profil metabolitů mění a tvoří se větší množství aktivních metabolitů. Mezi plazmatickou koncentrací edoxabanu a anti-FXa aktivitou existuje lineární korelace bez ohledu na renální funkci.

U subjektů s ESRD, které podstupovaly peritoneální dialýzu, byla o 93 % vyšší celková expozice ve srovnání se zdravými subjekty.

Farmakokinetický model populací naznačuje, že expozice je přibližně dvojnásobná u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCL 15-29 ml/min) oproti pacientům s normální funkcí ledvin.

Anti-FXa aktivita dle kategorie CrCL

V tabulce 12 je uvedena anti-FXa aktivita edoxabanu dle kategorie CrCL pro každou indikaci.

Tabulka 12: Anti-FXa aktivita edoxabanu dle clearance kreatininu

Edoxaban Dávka	CrCL (ml/min)	Edoxaban Anti-FXa aktivita po podání dávky (IU/ml) ¹	Edoxaban Anti-FXa aktivita před podáním dávky (IU/ml) ²
Medián [rozmezí 2,5-97,5%]			
Prevence mozkové příhody a systémové embolie: NVAF			
30 mg 1x denně	≥ 30 až ≤ 50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg 1x denně*	> 50 až ≤ 70	4,52 [0,38–7,64]	0,83 [0,16–2,61]
	> 70 až ≤ 90	4,12 [0,19–7,55]	0,68 [0,05–2,33]
	> 90 až ≤ 110	3,82 [0,36–7,39]	0,60 [0,14–3,57]
	> 110 až ≤ 130	3,16 [0,28–6,71]	0,41 [0,15–1,51]
	> 130	2,76 [0,12–6,10]	0,45 [0,00–3,10]
Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTE)			
30 mg 1x denně	≥ 30 až ≤ 50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg 1x denně*	> 50 až ≤ 70	3,42 [0,19–6,13]	0,34 [0,00–3,10]
	> 70 až ≤ 90	2,97 [0,24–5,82]	0,24 [0,00–1,77]
	> 90 až ≤ 110	2,82 [0,14–5,31]	0,20 [0,00–2,52]
	> 110 až ≤ 130	2,64 [0,13–5,57]	0,17 [0,00–1,86]
	> 130	2,39 [0,10–4,92]	0,13 [0,00–2,43]

*Snížení dávky na 30 mg z důvodu nízké tělesné hmotnosti ≤ 60 kg nebo souběžného podávání specifických inhibitorů P-glykoproteinu (P-gp)

¹ „Po podání dávky“ je ekvivalentní C_{max} (vzorky „po podání dávky“ byly odebrány za 1-3 hodiny po podání edoxabanu).

² „Před podáním dávky“ je ekvivalentní C_{min}.

Přestože léčba edoxabanem nevyžaduje rutinní monitorování, je možné účinek na antikoagulaci odhadnout pomocí kalibrované kvantitativní analýzy anti-FXa aktivity, což může pomoci při klinickém rozhodování v určitých situacích, jako např. při předávkování a při urgentním chirurgickém zákroku (viz také bod 4.4).

Hemodialýza

Hemodialýza probíhající 4 hodiny snížila celkovou expozici edoxabanu o méně než 9 %.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater byla zjištěna srovnatelná farmakokinetika a farmakodynamika jako v odpovídající kontrolní skupině zdravých subjektů. Edoxaban nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Tělesná hmotnost

Ve farmakokinetické analýze populací ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 u NVAF byly C_{\max} a AUC u pacientů s nízkým mediánem tělesné hmotnosti (55 kg) zvýšené o 40 %, resp. o 13 %, ve srovnání s pacienty s vysokým mediánem tělesné hmotnosti (84 kg). V klinických studiích fáze 3 (obě indikace, NVAF i VTE) byla pacientům s tělesnou hmotností ≤ 60 kg snížena dávka edoxabanu na 50 % s podobnou účinností a menším výskytem krvácení ve srovnání s warfarinem.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

PT, INR, aPTT a anti-FXa aktivita lineárně koreluje s koncentrací edoxabanu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu nebo fototoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxikologie

Při podávání vyšších dávek edoxabanu potkanům a králíkům byl zaznamenán výskyt vaginálního krvácení, které však nemělo žádný vliv na reprodukci rodičovské populace potkanů.

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu.

V reprodukčních studiích na zvířatech byl u králíků prokázán zvýšený výskyt změn na žlučníku při dávkách 200 mg/kg, což je přibližně 65násobek maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) 60 mg/den, která vychází z celkového tělesného povrchu v mg/m^2 . Ke zvýšenému výskytu odúmrti plodu po implantaci došlo u potkanů při dávce 300 mg/kg/den (přibližně 49násobek MRHD) a u králíků při dávce 200 mg/kg/den (přibližně 65násobek MRHD).

Edoxaban byl vylučován do mateřského mléka laktujících samic potkanů.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Léčivá látka edoxaban-tosylát přetrvává v životním prostředí (pokyny k likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mannitol (E421)

Předbobtnalý škrob

Krospovidon

Hyprolosa

Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva:

Hypromelosa (E464)

Makrogol 8000

Oxid titaničitý (E171)

Mastek

Karnaubský vosk

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry. Krabička s 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 potahovanými tabletami.

PVC/Al perforované blistry s jednotlivými dávkami, obsahující 10 x 1, 50 x 1 a 100 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. června 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Lixiana na trh v každém členském státu musí držitel rozhodnutí o registraci společně s národním kompetentním orgánem odsouhlasit obsah a formu vzdělávacího programu, včetně sdělovacích prostředků, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu.

Vzdělávací program je zaměřen na zmírnění rizika závažného krvácení u pacientů léčených přípravkem Lixiana zajištěním informovanosti předepisujícího lékaře o vhodném výběru pacientů, správném dávkování, stejně jako řízení rizika a poskytnutím poučení týkajícího se těchto bodů.

Program je také zaměřen na zajištění toho, aby zdravotničtí pracovníci, kteří mají v úmyslu předepisovat přípravek Lixiana, věděli o výstražné kartě pacienta a o tom, že se má tato karta vydávat všem pacientům léčeným přípravkem Lixiana a revidovat.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Lixiana na trhu, byly všem zdravotnickým pracovníkům, u kterých se předpokládá, že budou používat přípravek Lixiana, poskytnuty následující vzdělávací materiály:

- souhrn údajů o přípravku,
- příručka pro předepisující lékaře pro zdravotnické pracovníky,
- výstražná karta pacienta.

Příručka pro předepisující lékaře pro zdravotnické pracovníky bude obsahovat následující klíčové údaje:

- relevantní informace o riziku krvácení,
- podrobnosti o populaci, u které existuje možné vyšší riziko krvácení,
- kontraindikace,
- doporučení týkající se úpravy dávkování u rizikových populací včetně pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, nízkou tělesnou hmotností a u pacientů, kteří souběžně užívají některé inhibitory P-gp,
- poučení týkající se přecházení z léčby nebo na léčbu přípravkem Lixiana,
- poučení týkající se chirurgického zákroku nebo invazivní procedury a dočasného ukončení léčby,
- zvládnutí situací při předávkování a krvácení,
- použití koagulačních testů a jejich interpretace,
- že všem pacientům má být vydána výstražná karta pacienta a mají jim být poskytnuty rady, které se týkají:
 - známek a příznaků krvácení a toho, kdy je nutné vyhledat lékařskou péči,
 - významu dodržování léčby,
 - nutnosti nosit výstražnou kartu pacienta stále u sebe,
 - nutnosti informovat zdravotnické pracovníky o tom, že užívají přípravek Lixiana, pokud musí podstoupit jakýkoli chirurgický zákrok nebo invazivní proceduru.

Výstražná karta pacienta má obsahovat následující klíčové informace týkající se bezpečnosti:

- známky nebo příznaky krvácení a kdy vyhledat lékařskou péči,
- nutnost dodržovat léčbu,
- nutnost nosit výstražnou kartu pacienta stále u sebe,
- nutnost informovat zdravotnické pracovníky o tom, že užívají přípravek Lixiana, pokud musí podstoupit jakýkoli chirurgický zákrok nebo invazivní proceduru.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO 15 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lixiana 15 mg potahované tablety
edoxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 15 mg (jako edoxabani tosilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
10 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/993/001 10 potahovaných tablet
EU/1/15/993/016 10 x 1 potahovaná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lixiana 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR S 10 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PRO 15 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lixiana 15 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (10x1 TABLETA) PRO 15 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lixiana 15 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABIČKA PRO 30 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lixiana 30 mg potahované tablety
edoxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 30 mg (jako edoxabani tosilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
10 x 1 potahovaná tableta
50 x 1 potahovaná tableta
100 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lixiana 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR S 10 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PRO 30 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lixiana 30 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR SE 14 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PRO 30 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lixiana 30 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (10 x 1 TABLETA) PRO 30 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lixiana 30 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABIČKA PRO 60 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lixiana 60 mg potahované tablety
edoxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 60 mg (jako edoxabani tosilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
10 x 1 potahovaná tableta
50 x 1 potahovaná tableta
100 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lixiana 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR S 10 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PRO 60 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lixiana 60 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR SE 14 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PRO 60 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lixiana 60 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (10 x 1 TABLETA) PRO 60 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lixiana 60 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

VÝSTRAŽNÁ KARTA PACIENTA

VÝSTRAŽNÁ KARTA PACIENTA

Lixiana

potahované tablety

edoxabanum

Noste prosím tuto kartu stále u sebe.

Před jakýmkoli lékařským ošetřením nebo zákrokem ji prosím předložte zdravotnickému pracovníkovi, lékárníkovi, chirurgovi nebo zubnímu lékaři.

INFORMACE O PACIENTOVI

Jméno pacienta:

Datum narození:

V naléhavém případě prosím kontaktujte:

Jméno:

Telefonní č.:

INFORMACE O LÉČBĚ

(Vyplní lékař)

Přípravek Lixiana byl předepsán v dávce: mg jednou denně

Léčba zahájena: / (mm/rr)

Krevní skupina:

Další léčba/onemocnění:

INFORMACE O PŘEDEPISUJÍCÍM LÉKAŘI

Pro více informací nebo v naléhavém případě prosím kontaktujte:

Jméno lékaře:

Telefonní číslo, razítko praxe:

Podpis lékaře:

INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

- Přípravek Lixiana je perorální antikoagulancium, inhibitor faktoru Xa.
- Je-li nezbytné provést invazivní zákrok, má se užívání přípravku Lixiana přerušit alespoň 24 hodin před zákrokem a je nutné postupovat s náležitou opatrností.

- Přípravek Lixiana může zvýšit riziko krvácení. V případě klinicky významného krvácení okamžitě přerušete léčbu.
- Koagulační testy, např. INR, protrombinový čas (PT) nebo aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) nejsou vhodné k měření účinku přípravku Lixiana. Nicméně ke klinickému rozhodnutí může informačně přispět kalibrovaný test pro anti-faktor Xa.

Více informací je uvedeno v souhrnu údajů o přípravku.

Daiichi Sankyo [LOGO]

O VAŠÍ LÉČBĚ

Byl Vám předepsán přípravek Lixiana, antikoagulační lék, který „ředí“ krev a pomáhá předcházet tvorbě krevních sraženin. Je důležité, abyste lék užíval(a) přesně podle pokynů svého lékaře.

- Jestliže vynecháte dávku, užíjte ji okamžitě a pak pokračujte následující den jako obvykle – neužívejte v jeden den dvojnásobek předepsané dávky.
- Nezačínejte užívat žádné jiné léky (včetně volně prodejných) bez porady s Vaším lékařem.
- Nepřestávejte užívat přípravek Lixiana bez porady s Vaším lékařem, protože to může zvýšit riziko tvorby krevní sraženiny.
- Přečtěte si prosím příbalovou informaci pro pacienta, která je v každém balení přípravku Lixiana.

KDY VYHLEDAT LÉKAŘSKOU POMOC

RIZIKO KRVÁCENÍ

Užívání antikoagulačního léku (léku proti srážení krve), jako je přípravek Lixiana, může zvýšit riziko krvácení. Je proto důležité, abyste si byl vědom/byla vědoma možných známek a příznaků krvácení a **okamžitě** kontaktoval(a) svého lékaře, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků:

- Tvorba modřin nebo krvácenin pod kůží
- Krev v moči
- Vykašlávání krve
- Zvracení krve nebo materiálu, který vypadá jako mletá káva
- Krvácení z nosu nebo z řezné ranky, které se zastaví za dlouhou dobu
- Dehtově zbarvená stolice
- Závrať nebo náhlá bolest hlavy
- Nevysvětlitelná únava
- Abnormální vaginální krvácení, včetně silnější nebo prodloužené menstruace

Informujte prosím svého lékaře, jestliže se u Vás objeví jakékoli neobvyklé příznaky.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Lixiana 15 mg potahované tablety

Lixiana 30 mg potahované tablety

Lixiana 60 mg potahované tablety

Edoxabanum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lixiana a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lixiana užívat
3. Jak se přípravek Lixiana užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lixiana uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lixiana a k čemu se používá

Přípravek Lixiana obsahuje léčivou látku edoxaban a patří do skupiny léků, které se nazývají antikoagulanty. Tento lék pomáhá předcházet tvorbě krevních sraženin tím, že blokuje aktivitu faktoru Xa, který je důležitou složkou krevní srážlivosti.

Přípravek Lixiana se u dospělých používá:

- k **prevenci krevních sraženin v mozku** (mozkové mrtvice) **a v jiných krevních cévách v těle**, pokud máte formu nepravidelného srdečního rytmu, která se označuje jako nevalvulární fibrilace síní, a alespoň jeden další rizikový faktor,
- k **léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin** (hluboké žilní trombózy) **a v krevních cévách v plicích** (plicní embolie) a k **prevenci opakovaného tvoření krevních sraženin** v krevních cévách dolních končetin a/nebo plic.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lixiana užívat

Neužívejte přípravek Lixiana:

- jestliže jste alergický(á) na edoxaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte aktivní krvácení
- jestliže máte onemocnění nebo postižení, které zvyšují riziko závažného krvácení (např. žaludeční vřed, poranění nebo krvácení v mozku nebo nedávno prodělanou operaci mozku nebo očí)
- jestliže užíváte jiné léky, které brání srážení krve (např. warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban nebo heparin), kromě případů změny antikoagulační léčby nebo při podávání heparinu do žilní nebo tepenné linky, aby zůstala tato linka průchodná
- jestliže máte onemocnění jater, které vede ke zvýšenému riziku krvácení
- jestliže máte nekontrolovaný vysoký krevní tlak
- jestliže jste těhotná nebo kojíte

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Lixiana se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem,

- jestliže u Vás existuje zvýšené riziko krvácení. Tento případ může nastat, pokud máte některé z následujících onemocnění:
 - konečné stadium onemocnění ledvin nebo jste na dialýze
 - závažné onemocnění jater
 - krvácivé poruchy
 - problém s krevními cévami v zadní části očí (retinopatie)
 - nedávné krvácení do mozku (intrakraniální nebo intracerebrální krvácení)
 - potíže s krevními cévami v mozku nebo páteři
- jestliže máte mechanickou srdeční chlopeň

Přípravek Lixiana 15 mg je možné použít pouze při přechodu z přípravku Lixiana 30 mg na antagonisty vitamínu K (např. warfarin) (viz bod 3 Jak se přípravek Lixiana užívá).

Pokud musíte jít na operaci:

Je velmi důležité, abyste před operací a po ní užíval(a) přípravek Lixiana přesně v časech stanovených lékařem. Pokud je to možné, má se přípravek Lixiana přestat užívat nejpozději 24 hodin před operací. Váš lékař určí, kdy máte začít přípravek Lixiana znovu užívat.

Děti a dospívající

Přípravek Lixiana se nedoporučuje u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. O použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících nejsou k dispozici žádné informace.

Další léčivé přípravky a přípravek Lixiana

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pokud užíváte některý z následujících léků:

- některé léky k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol)
- léky k léčbě abnormálního srdečního rytmu (např. dronedaron, chinidin, verapamil)
- jiné léky ke snížení krevní srážlivosti (např. heparin, klopidogrel nebo antagonisté vitamínu K, jako jsou warfarin, acenokumarol a fenprokumon nebo dabigatran, rivaroxaban, apixaban)
- antibiotika (např. erythromycin)
- léky k zabránění odmítnutí orgánu po transplantaci (např. cyklosporin)
- protizánětlivé léky a léky proti bolesti (např. naproxen nebo kyselinu acetylsalicylovou)

Před užitím přípravku Lixiana informujte svého lékaře, protože tyto léky mohou zvýšit účinky přípravku Lixiana a možnost nežádoucího krvácení. Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Lixiana a zda máte být sledován(a).

Jestliže užíváte jakoukoli z následujících látek:

- některé léky k léčbě epilepsie (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
- třezalku tečkovanou, rostlinný přípravek používaný k léčbě úzkosti a mírné deprese
- rifampicin, antibiotikum

Jestliže se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených bodů, informujte svého lékaře před užitím přípravku Lixiana, protože účinek přípravku Lixiana se může zmenšit. Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Lixiana a zda máte být sledován(a).

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek Lixiana pokud jste těhotná nebo kojíte. Pokud existuje možnost, že byste mohla otěhotnět, používejte při užívání přípravku Lixiana spolehlivou antikoncepci. Pokud otěhotníte při užívání přípravku Lixiana, okamžitě informujte svého lékaře, který rozhodne, jak se máte léčit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Lixiana nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Lixiana užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik se užívá

Doporučená dávka přípravku je jedna tableta o síle **60 mg** jednou denně.

- **Pokud máte poruchu funkce ledvin**, může Váš lékař dávku snížit na jednu tabletu o síle **30 mg** jednou denně.
- **Pokud je Vaše tělesná hmotnost 60 kg nebo nižší**, je doporučená dávka jedna tableta o síle **30 mg** jednou denně.
- **Pokud Váš lékař předepsal léky známé jako inhibitory P-gp**: cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol, je doporučená dávka jedna tableta o síle **30 mg** jednou denně.

Jak se tableta užívá

Tabletu polkněte a zapijte nejlépe vodou.

Přípravek Lixiana se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Váš lékař může změnit vaši antikoagulační léčbu takto:

Změnou z antagonistů vitamínu K (např. warfarinu) na přípravek Lixiana

Přestaňte užívat antagonistu vitamínu K (např. warfarin). Váš lékař provede krevní testy a poučí Vás, kdy začít s užíváním přípravku Lixiana.

Změnou z perorálních antikoagulancií jiných než antagonistů vitamínu K (dabigatranu, rivaroxabanu nebo apixabanu) na přípravek Lixiana

Přestaňte užívat předchozí léky (např. dabigatran, rivaroxaban nebo apixaban) a v době, kdy byste měl(a) užít další dávku, začněte užívat přípravek Lixiana.

Změnou z parenterálních antikoagulancií (např. heparinu) na přípravek Lixiana

Přestaňte užívat antikoagulancium (např. heparin) a v době, kdy měla být podána další plánovaná dávka antikoagulancia, začněte užívat přípravek Lixiana.

Změnou z přípravku Lixiana na antagonisty vitamínu K (např. warfarin)

Pokud v současnosti užíváte přípravek Lixiana v dávce 60 mg:

Váš lékař Vám sdělí, abyste snížil(a) dávku přípravku Lixiana na jednu tabletu o síle 30 mg jednou denně a užíval(a) ji společně s antagonistou vitamínu K (např. warfarinem). Váš lékař provede krevní testy a poučí Vás, kdy přestat užívat přípravek Lixiana.

Pokud v současnosti užíváte přípravek Lixiana v dávce 30 mg (ve snížené dávce):

Váš lékař Vám sdělí, abyste snížil(a) dávku přípravku Lixiana na jednu tabletu o síle 15 mg jednou denně a užíval(a) ji společně s antagonistou vitamínu K (např. warfarinem). Váš lékař provede krevní testy a poučí Vás, kdy přestat užívat přípravek Lixiana.

Změnou z přípravku Lixiana na perorální antikoagulancia jiná než antagonisty vitamínu K (dabigatran, rivaroxaban nebo apixaban)

Přestaňte užívat přípravek Lixiana a v době, kdy měla být podána další plánovaná dávka přípravku Lixiana, začnete užívat jiné antikoagulancium než antagonistu vitamínu K (např. dabigatran, rivaroxaban nebo apixaban).

Změnou z přípravku Lixiana na parenterální antikoagulancia (např. heparin)

Přestaňte užívat přípravek Lixiana a v době, kdy měla být podána další plánovaná dávka přípravku Lixiana, začnete užívat parenterální antikoagulancium (např. heparin).

Pacienti podstupující kardioverzi

Pokud abnormální srdeční akce Vašeho srdce musí být převedena na normální hodnoty postupem zvaným kardioverze, užívejte přípravek Lixiana v časových intervalech podle pokynů svého lékaře, abyste předešel (předešla) tvorbě krevních sraženin v mozku a v ostatních cévách těla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lixiana, než jste měl(a)

Okamžitě informujte svého lékaře, jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Lixiana.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lixiana, než je doporučeno, může u Vás existovat zvýšené riziko krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Lixiana

Užijte tabletu okamžitě a pak pokračujte následující den užitím jedné tablety denně jako obvykle. Neužívejte v jeden den dvojnásobnou dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Lixiana

Nepřestávejte užívat přípravek Lixiana bez rady se svým lékařem, protože přípravek Lixiana léčí závažné stavy a působí preventivně proti nim.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Stejně jako jiné podobné léky (léky na snížení srážlivosti krve) může přípravek Lixiana způsobit krvácení, které může potenciálně ohrozit život. V některých případech nemusí být krvácení zjevné.

Pokud se u Vás vyskytne krvácení, které se nezastaví samo, nebo pokud si všimnete známek nadměrného krvácení (výjimečná slabost, únava, bledost, závratě, bolest hlavy nebo otok z neznámých příčin), informujte okamžitě svého lékaře.

Lékař může rozhodnout o tom, že Vás nechá blíže sledovat, nebo může změnit Váš lék.

Shrnutí možných nežádoucích účinků:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- Bolest břicha
- Abnormální jaterní testy
- Krvácení z kůže nebo pod kůží
- Anémie (nízké hladiny červených krvinek)
- Krvácení z nosu
- Krvácení z pochvy
- Vyrážka
- Krvácení do střeva
- Krvácení z úst a/nebo krku
- Krev v moči
- Krvácení po zranění (vpichu)
- Krvácení do žaludku
- Závratě
- Nevolnost
- Bolest hlavy
- Svědění

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- Jiné typy krvácení
- Krvácení do očí
- Krvácení z chirurgické rány po operaci
- Krev ve slinách při kašli
- Krvácení do mozku
- Alergická reakce
- Kopřivka

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):

- Krvácení do svalů
- Krvácení do kloubů
- Krvácení do břicha
- Krvácení do srdce
- Krvácení uvnitř lebky
- Krvácení po chirurgickém zákroku

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lixiana uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na každém blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lixiana obsahuje

- Léčivou látkou je edoxabanum (jako edoxabani tosilas).
Lixiana 15 mg: Jedna tableta obsahuje edoxabanum 15 mg (jako edoxabani tosilas).
Lixiana 30 mg: Jedna tableta obsahuje edoxabanum 30 mg (jako edoxabani tosilas).
Lixiana 60 mg: Jedna tableta obsahuje edoxabanum 60 mg (jako edoxabani tosilas).
- Dalšími složkami jsou:
Lixiana 15 mg: Jádru tablety: mannitol (E421), předbobtnalý škrob, krosповidon, hyprolosa, magnesium-stearát (E470b).
Lixiana 30 mg: Jádru tablety: mannitol (E421), předbobtnalý škrob, krosповidon, hyprolosa, magnesium-stearát (E470b).
Lixiana 60 mg: Jádru tablety: mannitol (E421), předbobtnalý škrob, krosповidon, hyprolosa, magnesium-stearát (E470b).
- Potahová vrstva:
Lixiana 15 mg: hypromelosa (E464), makrogol 8000, oxid titaničitý (E171), mastek, karnaubský vosk, červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172).
Lixiana 30 mg: hypromelosa (E464), makrogol 8000, oxid titaničitý (E171), mastek, karnaubský vosk, červený oxid železitý (E172).
Lixiana 60 mg: hypromelosa (E464), makrogol 8000, oxid titaničitý (E171), mastek, karnaubský vosk, žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Lixiana vypadá a co obsahuje toto balení

Lixiana 15 mg potahované tablety jsou oranžové tablety kulatého tvaru (průměr 6,7 mm) s vyraženým označením „DSC L15“ na jedné straně.

Dodávají se v blistrech v krabičkách po 10 potahovaných tabletách nebo v jednodávkových blistrech v krabičce obsahující 10 x 1 potahovanou tabletu.

Lixiana 30 mg potahované tablety jsou růžové tablety kulatého tvaru (průměr 8,5 mm) s vyraženým označením „DSC L30“ na jedné straně.

Dodávají se v blistrech v krabičkách po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 nebo 100 potahovaných tabletách nebo v jednodávkových blistrech v krabičce obsahující 10 x 1, 50 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu.

Lixiana 60 mg potahované tablety jsou žluté tablety kulatého tvaru (průměr 10,5 mm) s vyraženým označením „DSC L60“ na jedné straně.

Dodávají se v blistrech v krabičkách po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 nebo 100 potahovaných tabletách nebo v jednodávkových blistrech v krabičce obsahující 10 x 1, 50 x 1 nebo 100 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Německo

Výrobce

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κόπος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici po sejmutí níže uvedeného QR kódu za pomoci chytrého telefonu.

Stejné informace jsou rovněž dostupné na webové stránce: www.dspatient.eu.

QR kód bude doplněn

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.