

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edoxaban Sandoz 15 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Edoxaban Sandoz 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Edoxaban Sandoz 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*Edoxaban Sandoz 15 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20,206 mg edoksabaanitosilaattimonohydraattia, joka vastaa 15 mg edoksabaania.

*Edoxaban Sandoz 30 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40,412 mg edoksabaanitosilaattimonohydraattia, joka vastaa 30 mg edoksabaania.

*Edoxaban Sandoz 60 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80,824 mg edoksabaanitosilaattimonohydraattia, joka vastaa 60 mg edoksabaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

*Edoxaban Sandoz 15 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia, joka vastaa 46,7 mg laktoosia.

*Edoxaban Sandoz 30 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia, joka 93,5 mg laktoosia.

*Edoxaban Sandoz 60 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia, joka 186,9 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

*Edoxaban Sandoz 15 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Vaaleanoranssi, pyöreä (halkaisija 6,7 mm), kaksoiskupera tabletti, joissa merkintä ”EX 15” toisella puolella.

*Edoxaban Sandoz 30 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Vaaleanpunainen, pyöreä (halkaisija 8,6 mm), kaksoiskupera tabletti, joissa merkintä ”EX 30” toisella puolella.

*Edoxaban Sandoz 60 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Vaaleankeltainen, pyöreä (halkaisija 10,6 mm), kaksoiskupera tabletti, joissa merkintä ”EX 60” toisella puolella.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Edoxaban Sandoz on tarkoitettu aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn aikuispotilaille,

joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä, kuten kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, hypertensio, ikä  $\geq 75$  vuotta, diabetes mellitus, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Edoxaban Sandoz on tarkoitettu syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoitoon sekä uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisyyn aikuisille (hemodynaamisesti epävakaa keuhkoemboliapotilaat, ks. kohta 4.4).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### *Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy*

Suositusannos on 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa.

Ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavien potilaiden edoksabaanihoidon pitää olla pitkäaikaista.

*SLT:n ja KE:n hoito sekä uusiutuvan SLT:n ja KE:n (laskimotromboembolian) ehkäisy* Suositusannos on 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa sen jälkeen, kun parenteraalista antikoagulanttia on käytetty vähintään 5 vuorokauden ajan (ks. kohta 5.1). Edoksabaania ja ensimmäistä kertaa annettavaa parenteraalista antikoagulanttia ei saa antaa samanaikaisesti.

SLT:n ja KE:n (laskimotromboembolian) hoidossa sekä uusiutuvan laskimotromboembolian ehkäisyssä hoidon kesto arvioidaan yksilöllisesti ottaen perusteellisesti huomioon hoidosta saatava hyöty ja vastaavasti hoidon aiheuttama verenvuotoriski (ks. kohta 4.4). Lyhytkestoisen hoidon (vähintään 3 kuukautta) on perustuttava ohimeneviin riskitekijöihin (esim. äskettäinen leikkaus, trauma, immobilisaatio). Pidempikestoisten hoitojen pitää perustua pysyviin riskitekijöihin tai idiopaattiseen SLT:hen tai KE:hen.

Edoksabaanin suositeltu annos ei-läppäperäisessä eteisvärinässä ja laskimotromboemboliassa on 30 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on vähintään yksi seuraavista kliinisistä tekijöistä:

- Keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma (CrCl) 15–50 ml/min)
- Pieni ruumiinpaino  $\leq 60$  kg
- Seuraavien P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjien samanaikainen käyttö: siklosporiini, dronedaroni, erytromysiini tai ketokonatsoli.

### **Taulukko 1: Yhteenveto annostuksesta ei-läppäperäisessä eteisvärinässä ja laskimotromboemboliassa (SLT ja KE)**

Annostusohjeiden yhteenveto		
Suositusannos		60 mg edoksabaania kerran vrk:ssa
Annossuositus potilaille, joilla on yksi tai useampi seuraavista kliinisistä tekijöistä:		
Munuaisten vajaatoiminta	<i>Keskivaikea tai vaikea (CrCl 15–50 ml/min)</i>	30 mg edoksabaania kerran vrk:ssa
Pieni ruumiinpaino	$\leq 60$ kg	
P-gp:n estäjät	<i>Siklosporiini, dronedaroni, erytromysiini, ketokonatsoli</i>	

#### *Annoksen jääminen väliin*

Jos edoksabaaniannos unohtuu, se on otettava välittömästi, jonka jälkeen päivittäisen annoksen ottamista jatketaan suositellulla tavalla seuraavana päivänä. Potilaan ei pidä ottaa kaksinkertaista hänelle määrättyä annosta samana päivänä väliin jääneen annoksen korvaamiseksi.

#### *Edoksabaanihoidosta ja edoksabaanihoitoon vaihtaminen*

On tärkeää, että ei-läppäperäistä eteisvärinää ja laskimotromboemboliaa sairastavat potilaat saavat

jatkuvaa antikoagulanttihoitoa. Tietyissä tilanteissa antikoagulanttihoidon vaihtaminen voi olla tarpeen (taulukko 2).

**Taulukko 2: Antikoagulanttihoidon vaihtaminen ei-läppäperäisessä eteisvärinässä ja laskimotromboemboliassa (SLT ja KE)**

<b>Vaihtaminen edoksabaanihoitoon</b>		
<b>Mistä</b>	<b>Mihin</b>	<b>Suositus</b>
K-vitamiiniantagonisti (VKA)	Edoksabaani	Lopeta VKA-hoito ja aloita edoksabaanihoito, kun INR-arvo $\leq 2,5$ .
Muut suun kautta otettavat antikoagulantit kuin VKA (ei-VKA) <ul style="list-style-type: none"> <li>• dabigatraani</li> <li>• rivaroksabaani</li> <li>• apiksabaani</li> </ul>	Edoksabaani	Lopeta dabigatraani-, rivaroksabaani- tai apiksabaanihoito ja aloita edoksabaanihoito suun kautta otettavan antikoagulantin seuraavan annoksen ottamisaikaan (ks. kohta 5.1).
Parenteraaliset antikoagulantit	Edoksabaani	Näitä lääkevalmisteita ei pidä antaa samanaikaisesti. Subkutaanit antikoagulantit (pienimolekyylinen hepariini, fondaparinuuksi): Lopeta hoito subkutaanilla antikoagulantilla ja aloita edoksabaanihoito seuraavan subkutaanin antikoagulanttiannoksen ottamisaikaan.
		Laskimonsisäinen fraktioimaton hepariini: Lopeta infuusio, ja aloita edoksabaanihoito 4 tuntia myöhemmin.

Edoksabaanihoidosta vaihtaminen		
Mistä	Mihin	Suositus
Edoksabaani	VKA	<p>Riittämätön antikoagulaatio on mahdollista edoksabaanihoidosta VKA-hoitoon vaihtamisen yhteydessä. Riittävän antikoagulaation jatkuminen on aina varmistettava antikoagulanttia vaihdettaessa.</p> <p><i>Oraalinen vaihtoehto:</i> Jos potilaan tämänhetkinen annos on 60 mg, anna 30 mg:n edoksabaaniannos kerran vuorokaudessa yhdessä asianmukaisen VKA-annoksen kanssa.</p> <p>Jos potilaan tämänhetkinen annos on 30 mg (yhden tai useamman seuraavan klinisen tekijän vuoksi: keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 15–50 ml/min), pieni ruumiinpaino tai tiettyjen P-gp:n estäjien samanaikainen käyttö), anna 15 mg:n edoksabaaniannos kerran vuorokaudessa yhdessä asianmukaisen VKA-annoksen kanssa.</p> <p>Potilaan ei pidä ottaa VKA-latausannosta vakaan INR-arvon nopeaksi saavuttamiseksi välille 2 ja 3. On suositeltavaa ottaa huomioon VKA-ylläpitoannos sekä onko potilas aiemmin ottanut VKA:ta, tai käyttää INR-arvoon perustuvaa validia VKA-hoitoalgoritmia paikallisen käytännön mukaisesti.</p> <p>Kun vakaa INR-arvo <math>\geq 2,0</math> on saavutettu, lopeta edoksabaanihoito. Useimpien potilaiden (85 %) tulisi saavuttaa INR-arvo <math>\geq 2,0</math> kahden viikon (14 vuorokauden) edoksabaani-VKA-yhteishoidon aikana. Näiden kahden viikon jälkeen on suositeltavaa lopettaa edoksabaanihoito ja jatkaa VKA:n titraamista INR-arvon 2–3 on saavuttamiseksi.</p> <p>On suositeltavaa, että INR-arvo mitataan vähintään 3 kertaa yhteishoidon ensimmäisten 14 vuorokauden aikana ja että mittaukset tehdään juuri ennen päivittäistä edoksabaaniannosta, jotta edoksabaanin vaikutus INR-arvoon on mahdollisimman pieni. edoksabaanin ja VKA:n samanaikainen anto voi suurentaa edoksabaaniannoksen jälkeistä INR-arvoa enintään 46 %.</p>

Edoksabaanihoidosta vaihtaminen		
Mistä	Mihin	Suositus
Edoksabaani	Muut suun kautta otettavat antikoagulantit kuin VKA (ei-VKA)	Lopeta edoksabaanihoito ja aloita ei-VKA-antikoagulanttihoito seuraavan edoksabaaniannoksen ottamisaikaan.
Edoksabaani	Parenteraaliset antikoagulantit	Näitä lääkevalmisteita ei pidä antaa samanaikaisesti. Lopeta edoksabaanihoito ja aloita parenteraalinen antikoagulanttihoito seuraavan edoksabaaniannoksen ottamisaikaan.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Jokaisen potilaan munuaistoiminta on arvioitava laskemalla CrCl ennen edoksabaanihoidon aloittamista niiden potilaiden poissulkemiseksi, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (CrCl < 15 ml/min), oikean edoksabaaniannoksen antamiseksi niille potilaille, joiden CrCl on 15–50 ml/min (30 mg kerran vuorokaudessa) tai > 50 ml/min (60 mg kerran vuorokaudessa), sekä silloin, kun päätetään edoksabaanin antamisesta potilaille, joiden CrCl on lisääntynyt (ks. kohta 4.4).

Munuaistoiminta on arvioitava myös silloin, kun munuaistoiminnassa epäillään muutosta hoidon aikana (esim. hypovolemian ja dehydraation yhteydessä sekä tiettyjen lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön tapauksessa).

Munuaistoiminnan arvioinnissa (CrCl ml/min) käytetty menetelmä edoksabaanin kliinisen kehittämisen aikana oli Cockcroft-Gault -menetelmä. Menetelmän kaava on seuraava:

- Kreatiniini, µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{ikä [vuotta]}) \times \text{paino [kg]} (\times 0,85, \text{ jos nainen})}{\text{seerumin kreatiniini [\mu\text{mol/l}]}}$$

- Kreatiniini, mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{ikä [vuotta]}) \times \text{paino [kg]} (\times 0,85, \text{ jos nainen})}{72 \times \text{seerumin kreatiniini [mg/dl]}}$$

Tätä menetelmää suositellaan käytettäväksi arvioitaessa potilaiden CrCl:ää ennen edoksabaanihoitoa ja hoidon aikana.

Suositusannos lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (CrCl > 50–80 ml/min) on 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa.

Suositusannos keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (CrCl 15–50 ml/min) on 30 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Edoksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ) tai jotka saavat dialyysihoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Edoksabaani on vasta-aiheinen potilaille, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski (ks. kohta 4.3).

Edoksabaania ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Suositusannos lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Edoksabaania on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla (alaniiniaminotransferaasi [ALAT] tai aspartaattiaminotransferaasi [ASAT]  $> 2 \times$  viitealueen yläraja) tai joiden kokonaisbilirubiini oli  $\geq 1,5 \times$  viitealueen yläraja. Tämän vuoksi edoksabaania on käytettävä varoen tässä populaatiossa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Ennen edoksabaanihoidon aloittamista on maksan toimintakyky arvioitava.

#### *Ruumiinpaino*

Suositusannos  $\leq 60 \text{ kg}$  painaville potilaille on 30 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

#### *Sukupuoli*

Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

#### *Edoxaban Sandoz -valmisteesta ja P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjien samanaikainen käyttö*

Suositusannos potilaille, jotka ottavat Edoxaban Sandoz -valmistetta samanaikaisesti seuraavien P-gp:n estäjien kanssa: siklosporiini, dronedaroni, erytromysiini tai ketokonatsoli, on 30 mg Edoxaban Sandoz -valmistetta kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen samanaikaisessa käytössä amiodaronin, kinidiinin tai verapamiilin kanssa (ks. kohta 4.5).

Edoxaban Sandoz -valmisteesta samanaikaista käyttöä P-gp:n estäjien mukaan lukien HIV-proteaasin estäjien kanssa ei ole tutkittu.

#### *Potilaat, joille tehdään kardioversio*

Edoxaban Sandoz -hoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa potilaille, joille kardioversio saattaa olla tarpeen. Kun ruokatorven kautta tehtävällä sydämen ultraäänitutkimuksella (transesofageaalilla sydämen kaikukuvauksella, TEE) ohjattava kardiografia tehdään potilaille, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet antikoagulanttihoitoa, Edoxaban Sandoz -hoito on aloitettava viimeistään **2 tuntia** ennen kardioversiota riittävän antikoagulanttivaikutuksen varmistamiseksi (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Kardioversio on tehtävä viimeistään 12 tuntia toimenpidepäivänä annettavan Edoxaban Sandoz -annoksen jälkeen.

**Seuraava koskee kaikkia potilaita, joille tehdään kardioversio:** Ennen kardioversiota on varmistettava siitä, että potilas on ottanut Edoxaban Sandoz -valmistetta lääkärin määräyksen mukaisesti. Hoidon aloittamiseen ja kesto aikaan liittyvissä päätöksissä on noudatettava kardioversiopotilaiden antikoagulanttihoitoa koskevia hoitosuosituksia.

#### *Pediatriset potilaat*

Edoksabaanin käyttöä ei suositella 0–18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille, joilla on vahvistettu laskimotromboembolia (keuhkoembolia ja/tai syvä laskimotukos), sillä tehoa ei ole varmistettu. Saatavilla olevat laskimotromboemboliapotilaita koskevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

#### Antotapa

Suun kautta.

Edoksabaani voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman (ks. kohta 5.2).

Potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja kokonaisina, Edoxaban Sandoz -tabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen tai omenasoseeseen ja antaa heti suun kautta (ks. kohta 5.2).

Vaihtoehtoisesti Edoxaban Sandoz -tabletit voidaan murskata ja suspendoida pieneen määrään vettä ja antaa heti nenä-mahaletkun tai suoraan mahaan asetettavan ruokintaletkun kautta, joka on sen jälkeen huuhdeltava vedellä (ks. kohta 5.2). Murskatut Edoxaban Sandoz -tabletit säilyvät vedessä ja omenasoseessa enintään 4 tunnin ajan.

Lisätietoja antamisesta mahaletkun kautta, katso kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Kliinisesti merkittävä aktiivinen verenvuoto.

Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkittävä verenvuotoriski.

Leesio tai sairaus, jos sen katsotaan olevan merkittävä vakavan verenvuodon riski.

Näitä voivat olla nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuiset kasvaimet, joiden vuotoriski on suuri, äskettäinen aivo- tai selkäydinvaurio, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto, todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat, valtimo- laskimoepämuodostumat, verisuonipullistumat tai merkittävät selkärangan- tai aivojensisäiset verisuonipoikkeavuudet.

Kontrolloimaton vaikea hypertensio.

Samanaikaisesti käytetty muu antikoagulantti, esim. fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit (enoksapariini, daltepariini jne.), hepariinijohdokset (fondaparinuuksi jne.), oraaliset antikoagulantit (varfariini, dabigatranieteksilaatti, rivaroksabaani, apiksabaani jne.), paitsi kun suun kautta annettavaa antikoagulanttihoitoa vaihdetaan tietyissä tilanteissa (ks. kohta 4.2) tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitää keskuslaskimo- tai -valtimokatetri avoimena (ks. kohta 4.5).

Raskaus ja imetys, ks. kohta 4.6.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Edoksabaani 15 mg ei ole tarkoitettu annettavaksi monoterapiana, sillä sen teho saattaa silloin vähentyä. Se on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan vaihdettaessa hoitoa edoksabaani 30 mg -hoidosta (potilaat, joilla on vähintään yksi kliininen suurentuneen altistumisen tekijä, ks. taulukko 1) VKA-hoitoon, jolloin se annetaan yhdessä asianmukaisen VKA-annoksen kanssa (ks. taulukko 2, kohta 4.2).

#### Verenvuotoriski

Edoksabaani lisää verenvuotoriskiä ja saattaa aiheuttaa vakavaa, mahdollisesti kuolemaan johtavaa verenvuotoa. Muiden antikoagulanttien tavoin edoksabaania on suositeltavaa käyttää varoen potilaille, joilla on suurentunut verenvuotoriski. Jos potilaalla ilmenee vakavaa verenvuotoa, edoksabaanin käyttö lopetetaan (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (esim. nenän, ienten, maha-suolikanavan, virtsateiden) ja anemioita havaittiin useammin pitkäkestoisen edoksabaanihoidon aikana kuin VKA-hoidon aikana. Riittävän kliinisen seurannan lisäksi voidaan siksi tarvittaessa harkita hemoglobiinin tai hematokriitin määrittämistä piilevän verenvuodon havaitsemiseksi.

Useisiin alaryhmiin (ks. alla) kuuluvilla potilailla on tavallista suurempi verenvuotoriski. Näitä potilaita pitää hoidon aloittamisen jälkeen tarkkailla huolellisesti verenvuotokomplikaatioiden ja anemian löydösten ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8). Mikäli hemoglobiini tai verenpaine laskee tuntemattomasta syystä, vuotokohta on selvitettävä.

Edoksabaanin antikoagulanttivaikutusta ei voida luotettavasti arvioida tavanomaisten laboratoriokokeiden avulla. Edoksabaanille spesifistä antikoagulantin vastaläkettä ei ole saatavilla (ks. kohta 4.9).

Hemodialyysi ei vaikuta merkittäväällä tavalla edoksabaanin puhdistumaan (ks. kohta 5.2).

### Iäkkäät potilaat

Yhteishoitoa edoksabaanilla ja asetyylisalisyylihapolla (ASA) on käytettävä varoen iäkkäille potilaille mahdollisesti lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi (ks. kohta 4.5).

### Munuaisten vajaatoiminta

Plasman pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä suureni seuraavasti verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaalia: Lievä vajaatoiminta (CrCl > 50–80 ml/min): 32 %; keskivaikea vajaatoiminta (CrCl 30–50 ml/min): 74 %; vaikea vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min, mutta potilas ei dialyysihoidossa): 72 % (ks. ohjeet annoksen pienentämiseksi kohdassa 4.2).

Edoxaban Sandoz -valmistetta ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus tai jotka saavat dialyysihoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### *Munuaistoiminta ei-läppäperäisessä eteisvärinässä*

Edoksabaanin teholla havaittiin olevan taipumus vähentyä CrCl:n lisääntyessä verrattuna hyvin hallinnassa olleeseen varfariiniin (ks. kohta 5.1, ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimus sekä lisätiedot tutkimuksista E314 ja ETNA-AF).

Edoksabaania on käytettävä ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastaville potilaille, joiden CrCl on suuri, ainoastaan potilaan yksilöllisen tromboemolian ja verenvuodon riskin huolellisen arvioinnin jälkeen.

Munuaistoiminnan arviointi: CrCl:tä on tarkkailtava hoidon alussa kaikilla potilailla sekä myöhemmin silloin kun se on kliinisesti tarpeen (ks. kohta 4.2).

### Maksan vajaatoiminta

Edoksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Edoksabaania on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla (ALAT/ASAT > 2 x viitealueen yläraja) tai kokonaisbilirubiini  $\geq 1,5$  x viitealueen yläraja). Tämän vuoksi edoksabaania on käytettävä varoen tässä populaatiossa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Ennen edoksabaanihoidon aloittamista on maksan toimintakyky arvioitava. Potilaille, joiden edoksabaanihoito jatkuu yli vuoden, suositellaan ajoittaista maksan toiminnan seuranta.

### Keskeyttäminen leikkauksen tai muiden interventioiden vuoksi

Jos antikoagulanttihoito on keskeytettävä verenvuotoriskin pienentämiseksi leikkauksen tai muun toimenpiteen yhteydessä, edoksabaanihoito pitää keskeyttää mahdollisimman pian, mielellään vähintään 24 tuntia ennen toimenpidettä.



Päätettäessä, onko toimenpidettä lykättävä, kunnes viimeisestä edoksabaaniannoksesta on kulunut vähintään 24 tuntia, lisääntyneitä verenvuotoriskiä on arvioitava suhteessa toimenpiteen kiireellisyyteen. Edoksabaanihoito aloitetaan uudelleen leikkauksen tai toimenpiteen jälkeen heti, kun riittävä hemostaasi on saavutettu, ja edoksabaanin antikoagulanttivaikutuksen alkamista edeltävä aika, joka on 1-2 tuntia, otetaan huomioon. Jos potilas ei voi ottaa suun kautta annettavia lääkevalmisteita kirurgisen toimenpiteen aikana tai sen jälkeen, harkitse parenteraalisen antikoagulantin antamista ensin ja siirry sen jälkeen kerran vuorokaudessa suun kautta annettavaan edoksabaaniannokseen (ks. kohta 4.2).

#### Yhteisvaikutukset muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä verenvuotoriskiä. Näihin lääkevalmisteisiin kuuluvat ASA, P2Y<sub>12</sub>-reseptorin salpaajat, muut antitromboottiset lääkevalmisteet, fibrinolyttinen hoito, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) sekä pitkäaikaisesti käytettävät ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) (ks. kohta 4.5).

#### Sydämen tekoläpät ja keskivaikea tai vaikea hiippaläpän ahtauma

Edoksabaania ei ole tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen tekoläppä, biologisen tekoläpän saaneilla potilailla ensimmäisten 3 kuukauden aikana implantaatiosta, riippumatta siitä, oliko heillä eteisvärinää vai ei, eikä potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea hiippaläpän ahtauma. Edoksabaania ei siksi suositella näille potilaille.

#### Hemodynaamisesti epävakaa keuhkoemboliapotilaat tai potilaat, jotka tarvitsevat trombolyyttistä hoitoa tai keuhkoveritulpan poistoleikkauksen

Edoksabaania ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtoehdoksi keuhkoemboliapotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoveritulpan poistoleikkauksen, sillä edoksabaanin turvallisuutta ja tehoa näissä kliinisissä tilanteissa ei ole vahvistettu.

#### Aktiivista syöpää sairastavat potilaat

Edoksabaanin turvallisuutta ja tehoa aktiivista syöpää sairastavien potilaiden laskimotromboemboolian hoidossa ja/tai ehkäisyssä ei ole varmistettu.

#### Fosfolipidivasta-aineoireyhtymää sairastavat potilaat

Suun kautta otettavia suoravaikutteisia antikoagulantteja, jotka sisältävät edoksabaania, ei suositella potilaille, joilla on ollut verisuonitukos ja joilla on diagnosoitu fosfolipidivasta-aineoireyhtymä. Erityisesti potilailla, joilla on positiivinen tulos kaikissa kolmessa testissä (lupusantikoagulantti, kardioliipinivasta-aineet ja beeta-2-glykoproteiini I -vasta-aineet), hoito suun kautta otettavilla suoravaikutteisilla antikoagulantteilla saattaa aiheuttaa uusiutuvia verisuonitukoksia useammin kuin K-vitamiinin antagonistihoidon.

#### Laboratoriokokeiden koagulaatioparametrit

Vaikka edoksabaanihoidon yhteydessä ei tarvita rutiininomaista seuranta, hyytymisen estoon kohdistuvaa vaikutusta voidaan arvioida kalibroitua kvantitatiivista antifaktori Xa (anti-Fxa) -aktiivisuustestiä käyttämällä, mistä voi olla hyötyä tietyissä tilanteissa, esim. yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä (ks. myös kohta 5.2).

Hyytymistekijä Xa:n (FXa) eston vuoksi edoksabaani suurentaa tavanomaisten hyytymiskokeiden tuloksia, kuten protrombiiniaikaa (PT), INR-arvoa ja aktivoitua osittaista tromboplastiiniaikaa (aPTT). Näissä hyytymistutkimuksissa todetut muutokset oletetulla hoitoannoksella ovat kuitenkin vähäisiä ja voivat vaihdella suuresti, minkä vuoksi niistä ei ole hyötyä edoksabaanin antikoagulanttivaikutuksen

seurannassa.

#### Edoxaban Sandoz sisältää laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### Edoxaban Sandoz sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Edoksabaani imeytyy pääasiassa ylemmässä maha-suolikanavassa. Näin ollen lääkevalmisteet tai sairaustilat, jotka nopeuttavat mahan tyhjentymistä ja suolen liikkeitä, saattavat vähentää edoksabaanin liukenemistä ja imeytymistä.

#### P-gp:n estäjät

Edoksabaani on effluksikuljettajaproteiini P-gp:n substraatti. Farmakokineettisissä tutkimuksissa edoksabaanin pitoisuus plasmassa suureni, kun edoksabaania annettiin samanaikaisesti seuraavien P-gp:n estäjien kanssa: siklosporiini, dronedaroni, erytromysiini, ketokonatsoli, kinidiini ja verapamiili. Jos edoksabaania käytetään samanaikaisesti siklosporiinin, dronedaronin, erytromysiinin tai ketokonatsolin kanssa, annos on pienennettävä 30 mg:aan kerran vuorokaudessa. Jos edoksabaania käytetään samanaikaisesti kinidiinin, verapamiilin tai amiodaronin kanssa, annoksen pienentäminen ei ole tarpeen kliinisten tietojen perusteella (ks. kohta 4.2).

Edoksabaanin samanaikaista käyttöä P-gp:n estäjien mukaan lukien HIV-proteaasin estäjien kanssa ei ole tutkittu.

Edoksabaaniannoksen pitää olla 30 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisessa käytössä seuraavien P-gp:n estäjien kanssa:

- *Siklosporiini*: Kun siklosporiinia annettiin 500 mg:n kerta-annos samanaikaisesti 60 mg:n edoksabaanikerta-annoksen kanssa, edoksabaanin AUC-arvo suureni 73 %:lla ja huippupitoisuus seerumissa ( $C_{max}$ ) 74 %:lla.
- *Dronedaroni*: Kun dronedaronia annettiin 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan ja edoksabaania 60 mg:n kerta-annos vuorokautena 5, edoksabaanin AUC-arvo suureni 85 %:lla ja  $C_{max}$ -arvo 46 %:lla.
- *Erytromysiini*: Kun erytromysiiniä annettiin 500 mg neljä kertaa vuorokaudessa 8 vuorokauden ajan ja edoksabaania 60 mg:n kerta-annos vuorokautena 7, edoksabaanin AUC-arvo suureni 85 %:lla ja  $C_{max}$ -arvo 68 %:lla.
- *Ketokonatsoli*: Kun ketokonatsolia annettiin 400 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan ja edoksabaania 60 mg:n kerta-annos vuorokautena 4, edoksabaanin AUC-arvo suureni 87 %:lla ja  $C_{max}$ -arvo 89 %:lla.

Edoksabaaniannokseksi suositellaan 60 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisessa käytössä seuraavien P-gp:n estäjien kanssa:

- *Kinidiini*: Kun kinidiiniä annettiin 300 mg kerran vuorokaudessa vuorokausina 1 ja 4 ja kolme kertaa vuorokaudessa vuorokausina 2 ja 3 ja edoksabaania 60 mg:n kerta-annos vuorokautena 3, edoksabaanin AUC-arvo suureni 77 %:lla ja  $C_{max}$ -arvo 85 %:lla.
- *Verapamiili*: Kun verapamiilia annettiin 240 mg kerran vuorokaudessa 11 vuorokauden ajan ja edoksabaania 60 mg:n kerta-annos vuorokautena 10, edoksabaanin AUC- ja  $C_{max}$ -arvot suurenevät noin 53 %:lla.
- *Amiodaroni*: Kun amiodaronia annettiin 400 mg kerran vuorokaudessa ja edoksabaania samanaikaisesti 60 mg kerran vuorokaudessa, AUC-arvo suureni 40 %:lla ja  $C_{max}$ -arvo 66 %:lla. Tätä ei pidetty kliinisesti merkittävänä. ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla turvallisuutta koskevat tulokset olivat samankaltaisia koehenkilöillä, jotka käyttivät ja jotka eivät käyttäneet samanaikaisesti

amiodaronia.

- *Klaritromysiini*: Kun klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin 10 vuorokauden ajan ja edoksabaania 60 mg:n kerta-annos vuorokautena 9, edoksabaanin AUC- arvo suureni noin 53 %:lla ja  $C_{max}$ -arvo noin 27 %:lla.

### P-gp:n indusioijat

Kun edoksabaania annettiin samanaikaisesti P-gp:n indusioija rifampisiin kanssa, edoksabaanin keskimääräinen AUC-arvo laski, puoliintumisaika lyheni ja sen farmakodynaamiset vaikutukset saattoivat vähentyä. Edoksabaanin samanaikainen käyttö muiden P-gp:n indusioijien (esim. fenytoiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin tai mäkikuisman) kanssa saattaa pienentää edoksabaanin pitoisuutta plasmassa. Edoksabaania on käytettävä varoen, kun sitä annetaan samanaikaisesti P-gp:n indusioijien kanssa.

### P-gp:n substraatit

#### *Digoksiini*

Kun edoksabaania annettiin 60 mg kerran vuorokaudessa vuorokausina 1–14 ja digoksiinia 0,25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausina 8 ja 9) sekä 0,25 mg kerran vuorokaudessa (vuorokausina 10–14), edoksabaanin  $C_{max}$ -arvo suureni 17 %:lla. AUC-arvossa tai vakaan tilan munuaispuhdistumassa ei havaittu merkittävää muutosta. Edoksabaanin vaikutusta digoksiinin farmakokinetiikkaan tarkasteltaessa digoksiinin  $C_{max}$ -arvo suureni noin 28 %:lla ja AUC-arvo 7 %:lla. Tätä ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, kun edoksabaania annetaan digoksiinin kanssa.

### Antikoagulantit, verihutaleiden estäjät, NSAID-lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI)

#### *Antikoagulantit*

Edoksabaanin antaminen samanaikaisesti muiden antikoagulanttien kanssa on vasta-aiheista suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi (ks. kohta 4.3).

#### *ASA*

ASA:n (100 mg tai 325 mg) ja edoksabaanin samanaikainen antaminen pidensi vuotoaikaa suhteessa kumpaankin lääkevalmisteeseen yksinään. Suuren ASA-annoksen (325 mg) samanaikainen antaminen suurensi edoksabaanin vakaan tilan  $C_{max}$ -arvoa 35 %:lla ja AUC-arvoa 32 %:lla. Suuren ASA-annoksen (325 mg) pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti edoksabaanin kanssa ei suositella. Yli 100 mg:n asetyylisalisyylihappoannoksia saa antaa samanaikaisesti ainoastaan lääkärin valvonnassa.

Kliinisissä tutkimuksissa sallittiin ASA:n (pieni annos,  $\leq 100$  mg/vrk), muiden verihutaleiden estäjien sekä tienopyridiinin samanaikainen käyttö, mikä johti vakavien verenvuotojen esiintyvyyden suurin piirtein kaksinkertaistumiseen verrattuna niihin, jotka eivät käyttäneet näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti. Esiintyvyys tosin kasvoi suurin piirtein yhtä paljon edoksabaani- ja varfariiniryhmissä (ks. kohta 4.4). Pieniannoksisen ( $\leq 100$  mg) ASA:n samanaikainen antaminen ei vaikuttanut edoksabaanille altistuksen huippu- tai kokonaisarvoon kerta-annoksen jälkeen tai vakaassa tilassa.

Edoksabaania voidaan antaa samanaikaisesti pienten ASA-annosten kanssa ( $\leq 100$  mg/vrk).

#### *Verihutaleiden estäjät*

ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa sallittiin tienopyridiinin (esim. klopidogreelin) samanaikainen käyttö monoterapiana, mikä lisäsi kliinisesti merkittävän verenvuodon esiintyvyyttä. Tosin edoksabaanilla vuotoriski oli pienempi kuin varfariinilla (ks. kohta 4.4).

Kokemukset edoksabaanin käytöstä kaksois-verihutaleidenestohoidon tai fibrinolyyttisten lääkevalmisteiden kanssa ovat hyvin rajallisia.

#### *NSAID-lääkkeet*

Naprokseenin ja edoksabaanin samanaikainen antaminen pidensi vuotoaikaa suhteessa kumpaankin lääkevalmisteeseen yksinään. Naprokseeni ei vaikuttanut edoksabaanin  $C_{max}$ - ja AUC-arvoihin. Kliinisissä tutkimuksissa NSAID-lääkkeiden samanaikainen antaminen lisäsi kliinisesti merkittävän verenvuodon esiintyvyyttä. NSAID-lääkkeiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti edoksabaanin kanssa ei suositella.

*Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI)*

Muiden antikoagulanttien tavoin tämän valmisteiden samanaikainen käyttö selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) kanssa voi suurentaa potilaiden verenvuotoriskiä niillä raportoidun, verihäiriöihin kohdistuvan vaikutuksen vuoksi (ks. kohta 4.4).

#### Edoksabaanin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Edoksabaani suurensi samanaikaisesti annetun digoksiinin  $C_{max}$ -arvoa 28 %:lla, mutta ei vaikuttanut digoksiinin AUC-arvoon. Edoksabaani ei vaikuttanut kinidiinin  $C_{max}$ - ja AUC-arvoihin.

Edoksabaani pienensi samanaikaisesti annetun verapamiilin  $C_{max}$ -arvoa 14 %:lla ja AUC-arvoa 16 %:lla.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on vältettävä raskaaksi tulemistä edoksabaanin hoidon aikana.

### Raskaus

Edoksabaanin turvallisuutta ja tehoa raskaana olevien naisten hoidossa ei ole varmistettu. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Edoxaban Sandoz on vasta-aiheinen raskauden aikana mahdollisen lisääntymistoksisuuden ja verenvuodon olennaisen riskin vuoksi ja koska edoksabaanin on osoitettu läpäisevän istukan (ks. kohta 4.3).

### Imetys

Edoksabaanin turvallisuutta ja tehoa imettävien naisten hoidossa ei ole varmistettu. Eläinkokeiden tiedot viittaavat siihen, että edoksabaania erittyy rintamaitoon. Sen vuoksi Edoxaban Sandoz -valmisteiden käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko hoito.

### Hedelmällisyys

Erityisiä tutkimuksia edoksabaanin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Uros- ja naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Edoxaban Sandoz -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Edoksabaanin turvallisuusprofiili perustuu kahteen faasin 3 tutkimukseen (21 105 ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavaa potilasta ja 8 292 laskimotromboemboliaa [SLT ja KE] sairastavaa potilasta) sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kokemukseen.

Yleisimmin raportoidut edoksabaanin hoitoon yhdistetyt haittavaikutukset ovat nenäverenvuoto (7,7 %), verivirtsaisuus (6,9 %) ja anemia (5,3 %).

Verenvuotoa saattaa esiintyä missä tahansa, ja se saattaa olla vakavaa ja jopa kuolemaan johtavaa (ks. kohta 4.4).

#### Haittavaikutusten luettelo

Taulukossa 3 on luettelo haittavaikutuksista kahdessa keskeisessä faasin 3 tutkimuksessa laskimotromboemboliaa ja ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla sekä markkinoille tulon jälkeen havaituista haittavaikutuksista. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän (SOC) ja seuraavien esiintyvyyssuokkien mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 3: Luettelo haittavaikutuksista ei-läppäperäistä eteisvärinää ja laskimotromboemboliaa sairastavilla potilailla**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	
Anemia	Yleinen
Trombosytopenia	Melko harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Yliherkkyys	Melko harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Harvinainen
Allerginen edeema	Harvinainen
<b>Hermosto</b>	
Huimaus	Yleinen
Päänsärky	Yleinen
Kallonsisäinen verenvuoto (ICH)	Melko harvinainen
Lukinkalvonalainen verenvuoto	Harvinainen
<b>Silmät</b>	
Sidekalvon/kovakalvon verenvuoto	Melko harvinainen
Silmänsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen
<b>Sydän</b>	
Sydänpussin verenvuoto	Harvinainen
<b>Verisuonisto</b>	
Muu verenvuoto	Melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Nenäverenvuoto	Yleinen
Veriyskä	Melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Vatsakipu	Yleinen
Alemman maha-suolikanavan verenvuoto	Yleinen
Ylemmän maha-suolikanavan verenvuoto	Yleinen
Suun/nielun verenvuoto	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen
Vatsakalvontakainen verenvuoto	Harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>	

Veren bilirubiinin kohoaminen	Yleinen
Gammaglutamyyli transferaasin kohoaminen	Yleinen
Veren alkalisen fosfaatin kohoaminen	Melko harvinainen
Transaminaasien kohoaminen	Melko harvinainen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Ihon pehmytkudoksen verenvuoto	Yleinen
Ihottuma	Yleinen
Kutina	Yleinen
Nokkosihottuma	Melko harvinainen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Lihaksensisäinen verenvuoto (ei aatio-oireyhtymää)	Harvinainen
Nivelensisäinen verenvuoto	Harvinainen
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Makroskooppinen verivirtsaisuus / virtsaputken verenvuoto	Yleinen
Antikoagulanttiin liittyvä nefropatia	Tuntematon
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Emätinverenvuoto <sup>1</sup>	Yleinen
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Pistokohdan verenvuoto	Yleinen
<b>Tutkimukset</b>	
Poikkeavat arvot maksan toimintakokeessa	Yleinen
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	
Leikkausalueen verenvuoto	Melko harvinainen
Kovakalvonalainen verenvuoto	Harvinainen
Toimenpiteeseen liittyvä verenvuoto	Harvinainen

<sup>1</sup> Esiintyvyys perustuu kliinisten tutkimusten naispopulaatioon. Emätinverenvuotoa raportoitii yleisesti alle 50-vuotiailla naisilla. Yli 50-vuotiailla naisilla emätinverenvuoto oli melko harvinaista.

### Kuvaus valituista haittavaikutuksista

#### *Verenvuodon aiheuttama anemia*

Farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuen edoksabaanin käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt piilevän tai avoimen verenvuodon riski mistä tahansa kudoksesta tai elimestä, mikä saattaa johtaa verenvuodon aiheuttamaan anemiaan. Löydökset, oireet ja vakavuus (mukaan lukien kuolema) vaihtelevat verenvuodon paikan ja määrän tai laajuuden ja/tai anemian mukaan (ks. kohta 4.9). Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (esim. nenän, maha-suolikanavan, urogenitaalialueen) ja anemiaa havaittiin pitkäkestoisen edoksabaanihoidon aikana useammin kuin VKA-hoidon aikana. Sen vuoksi asianmukaisen kliinisen seurannan lisäksi hemoglobiinin/hematokriitin määrittämisestä voi olla hyötyä piilevän verenvuodon havaitsemisessa, mikäli em. määrityksiä pidetään tarkoituksenmukaisina. Verenvuotoriski voi olla tavallista suurempi tietyissä potilasryhmissä, kuten potilailla, joilla on vaikea kontrolloimaton hypertensio ja/tai jotka saavat samanaikaista hemostaasiin vaikuttavaa hoitoa (ks. kohta 4.4). Kuukautisvuoto saattaa olla tavallista runsaampaa ja/tai kestää pidempään. Verenvuotokomplikaatioiden oireita voivat olla heikkous, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus, dyspnea ja selittämätön sokki. Tunnettuja vakavan verenvuodon aiheuttamia komplikaatioita, kuten lihasaitio-oireyhtymää ja

hypoperfuusiosta johtuvaa munuaistoimintahäiriötä tai antikoagulanttiin liittyvää nefropatiaa, on raportoitu edoksabaanilla. Sen vuoksi verenvuodon mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa hyytymisenestohoitoa saaneen potilaan vointia.

### Pediatriset potilaat

Edoksabaanin turvallisuutta arvioitiin kahdessa faasin 3 tutkimuksessa (Hokusai VTE PEDIATRICS ja ENNOBLE-ATE) 0–18 vuoden ikäisillä pediatrisilla potilailla, joilla oli laskimotromboembolia (286 potilasta, joista 145 sai hoitoa edoksabaanilla) tai tromboottisille tapahtumille altistavia sydänsairauksia (167 potilasta, joista 109 sai hoitoa edoksabaanilla). Turvallisuusprofiili lapsilla oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin aikuisilla potilailla (ks. taulukko 3). Yhteensä 16,6 %:lla pediatrisista potilaista, jotka saivat edoksabaanihoitoa laskimotromboemboliaan, esiintyi haittavaikutuksia.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Edoksabaanin yliannostus saattaa johtaa verenvuotoon. Kokemukset yliannostustapauksista ovat hyvin rajallisia.

Edoksabaanin farmakodynaamisen vaikutuksen kumoamiseen ei ole käytettävissä erityistä vastalääkettä.

Imeytymisen vähentämiseksi edoksabaanin yliannostuksen yhteydessä voidaan harkita varhaista lääkehiilen antamista. Tämä suositus perustuu lääkeyliannostusten yleiseen hoitokäytäntöön sekä samankaltaisia yhdisteitä koskeviin saatavilla oleviin tietoihin. Lääkehiilen käyttöä edoksabaanin imeytymisen vähentämiseen ei ole erikseen tutkittu edoksabaanin kliinisessä ohjelmassa.

### Verenvuodon tyrehtyttäminen

Jos edoksabaania saavalla potilaalla ilmenee verenvuotokomplikaatio, seuraavaa edoksabaanin antoa pitää lykätä tai hoito on tarvittaessa keskeytettävä. Edoksabaanin puoliintumisaika on noin 10–14 tuntia (ks. kohta 5.2). Verenvuodon tyrehtyttämistoimenpiteet valitaan potilaskohtaisesti verenvuodon vaikeusasteen ja vuotokohdan mukaan. Asianmukaista oireenmukaista hoitoa voidaan antaa tarvittaessa. Tällaista hoitoa voi olla esimerkiksi mekaaninen kompressio (esim. vaikeassa nenäverenvuodossa), kirurginen hemostaasi ja verenvuodon tyrehtytystoimenpiteet, nestehoito ja hemodynaaminen tuki, verivalmisteet (punasolutiiviste tai jääplasma, riippuen anemiasta tai hyytymishäiriöstä) tai trombosyyttien anto.

Hengenvaarallisessa verenvuodossa, jota ei saada tyrehtymään toimenpiteillä kuten transfuusiolla tai hemostaasilla, neljää hyytymistekijää sisältävän protrombiinikompleksikonsentraatin (PCC) antamisen 50 IU/kg:n annoksena on osoitettu kumoavan edoksabaanin vaikutukset 30 minuutin kuluessa infuusion päättymisestä.

Myös rekombinantti tekijä VIIa:n (r-FVIIa) antamista voidaan harkita. Kliininen kokemus tämän tuotteen käytöstä edoksabaania saavilla henkilöillä on kuitenkin rajallista.

Vakavien verenvuotojen yhteydessä on harkittava veren hyytymisasiantuntijan konsultointia mahdollisuuksien mukaan.

Protamiinisulfaatin ja K-vitamiinin ei oleteta vaikuttavan edoksabaanin veren hyytymistä estävään vaikutukseen.

Antifibrinolyttisistä aineista (traneksaamihappo, aminokapronihappo) ei ole kokemusta edoksabaania saavilla henkilöillä. Systeemiseen hemostaasiin vaikuttavien lääkeaineiden (desmopressiini, aprotiniini) hyödyistä ei ole tieteellisiä todisteita eikä käytöstä ole kokemuksia edoksabaania saavilla henkilöillä. Suuren plasman proteiineihin sitoutumisen vuoksi edoksabaanin ei odoteta olevan dialysoitavissa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, suorat hyytymistekijä Xa:n estäjät; ATC-koodi: B01AF03

#### Vaikutusmekanismi

Edoksabaani on erittäin selektiivinen, suora, reversiibeli FXa:n – hyytymiskaskadin viimeisellä yhteisellä aktivaatioreitillä sijaitsevan seriini-proteasasin – estäjä. Edoksabaani inhiboi vapaata FXa:ta sekä protrombiinasiin toimintaa. FXa:n inhibitio hyytymiskaskadissa vähentää trombiininmuodostusta, pidentää hyytymisaikaa ja vähentää veritulpan muodostumisen riskiä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Edoksabaanin farmakodynaamiset vaikutukset alkavat nopeasti, noin 1–2 tunnin sisällä, mikä vastaa edoksabaanille altistuksen huippua ( $C_{max}$ ). Anti-FXa-aktiivisuustestillä mitatut farmakodynaamiset vaikutukset ovat ennustettavia, ja ne korreloivat edoksabaanin annoksen ja pitoisuuden kanssa. FXa:n eston vuoksi edoksabaani suurentaa hyytymiskokeiden tuloksia, kuten PT:tä ja aPTT:tä. Näissä tuloksissa havaittavat muutokset terapeuttisella annoksella ovat kuitenkin vähäisiä ja herkkiä suurelle vaihtelulle, minkä vuoksi niistä ei ole hyötyä edoksabaanin antikoagulanttivaikutuksen seurannassa.

#### *Vaikutukset koagulaatiomarkkereihin vaihdettaessa rivaroksabaanista, dabigatraanista tai apiksabaanista edoksabaaniin*

Kliinisissä farmakologiatutkimuksissa terveet koehenkilöt saivat 20 mg rivaroksabaania kerran vuorokaudessa, 150 mg dabigatraania kaksi kertaa vuorokaudessa tai 5 mg apiksabaania kaksi kertaa vuorokaudessa, minkä jälkeen heille annettiin 4. vuorokautena 60 mg:n kerta-annos edoksabaania. Vaikutus protrombiiniaikaan ja muihin koagulaation biomarkkereihin (esim. anti-FXa, aPTT) mitattiin. Edoksabaaniin vaihdon jälkeen vuorokautena 4 rivaroksabaania ja apiksabaania saaneiden koehenkilöiden protrombiiniajat vastasivat vuorokauden 3 arvoja. Dabigatraania saaneiden koehenkilöiden aPTT-aktiivisuus oli suurempaa edoksabaanin annon jälkeen verrattuna pelkkään edoksabaanihoitoon. Tämän katsotaan olevan dabigatraanin hoidon jälkivaikutus; se ei kuitenkaan johtanut vuotoajan pidentymiseen.

Näiden tietojen perusteella ensimmäinen edoksabaaniannos edellä mainituista antikoagulanteista edoksabaaniin vaihdettaessa voidaan ottaa edellisen antikoagulantin seuraavan annoksen ottamisaikaan (ks. kohta 4.2).

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy*

Edoksabaanin eteisvärinää koskevan kliinisen ohjelman tarkoitus oli osoittaa kahden edoksabaaniannosryhmän teho ja turvallisuus varfariiniin verrattuna aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla, joilla oli kohtalainen tai suuri



aivohalvauksen ja systeemisten embolisten tapahtumien (SEE) riski.

Keskeisessä ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa (tapahtumapohjainen, faasin 3, monikeskuksinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kahden dummy-muuttujan rinnakkaisryhmätutkimus) 21 105 koehenkilöä, joiden keskimääräiset kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, hypertensiota,  $\geq 75$  vuoden ikää, diabetes mellitusta ja iskeemistä aivohalvausta koskevat pisteet (CHADS<sub>2</sub>-pisteet) olivat 2,8, satunnaistettiin saamaan 30 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa, 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa tai varfariinia. Kummassakin edoksabaania saavassa hoitoryhmässä koehenkilön annos puolitettiin, jos hänellä oli yksi tai useampi seuraavista kliinisistä tekijöistä: keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–50 ml/min), pieni ruumiinpaino ( $\leq 60$  kg) tai tiettyjen P-gp:n estäjien (verapamiili, kinidiini, dronedaroni) samanaikainen käyttö.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli yhdistetty aivohalvaus ja systeeminen embolinen tapahtuma. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat: Yhdistetty aivohalvaus, systeeminen embolinen tapahtuma ja kardiovaskulaarinen kuolema; suuri kardiovaskulaarinen haittatapahtuma (MACE), joka käsitti ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivohalvauksen, ei-fataalin systeemisen embolisen tapahtuman ja kardiovaskulaarisesta syystä tai verenvuodosta johtuvan kuoleman; sekä yhdistetty aivohalvaus, systeeminen embolinen tapahtuma ja muusta syystä johtuva kuolema.

Tutkimuslääkevalmisteelle altistuksen mediaani sekä edoksabaanin 60 mg:n että 30 mg:n hoitoryhmissä oli 2,5 vuotta. Tutkimuksen seurannan mediaani sekä edoksabaanin 60 mg:n että 30 mg:n hoitoryhmissä oli 2,8 vuotta. Altistuksen potilasvuosien mediaani oli 60 mg:n hoitoryhmässä 15 471 ja 30 mg:n hoitoryhmässä 15 840, ja seurannan potilasvuosien mediaani oli 60 mg:n hoitoryhmässä 19 191 ja 30 mg:n hoitoryhmässä 19 216.

Varfariiniryhmässä TTR:n (time in therapeutic range, eli aika INR-alueella 2,0–3,0) mediaani oli 68,4 %.

Ensisijaisen tehon analyysin avulla aiottiin osoittaa edoksabaanin vertailukelpoisuus (non-inferiority) verrattuna varfariiniin ensimmäisessä aivohalvauksessa tai systeemisessä embolisessa tapahtumassa, joka esiintyi hoidon aikana tai 3 vuorokauden kuluessa viimeisestä otetusta annoksesta, mITT-populaatiossa. Edoksabaani 60 mg osoitti vertailukelpoisuuden (non-inferiority) varfariiniin verrattuna ensisijaisessa tehon päätetapahtumassa, joka oli aivohalvaus tai systeeminen embolinen tapahtuma (riskisuhteen 97,5 %:n luottamusvälin yläraja oli alle määritelmän mukaisen vertailukelpoisuusmarginaalin 1,38) (taulukko 4).

**Taulukko 4: Aivohalvaukset ja SEE:t ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa (mITT, on-treatment)**

<b>Ensisijainen päätetapahtuma</b>	<b>Edoksabaani 60 mg (ml. 30 mg:aan pienennetyt annokset) (N = 7 012)</b>	<b>Varfariini (N = 7 012)</b>
<b>Ensimmäinen aivohalvaus/SEE<sup>a</sup></b>		
n	182	232
Tapahtumatiheys (%/vuosi) <sup>b</sup>	1,18	1,50
HR (97,5 % CI)	0,79 (0,63, 0,99)	
p-arvo (vertailukelpoisuus, non-inferiority) <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Ensimmäinen iskeeminen aivohalvaus</b>		
n	135	144
Tapahtumatiheys (%/vuosi) <sup>b</sup>	0,87	0,93
HR (95 % CI)	0,94 (0,75, 1,19)	

<b>Ensimmäinen verenvuodosta johtuva aivohalvaus</b>		
n	40	76
Tapahtumatiheys (%/vuosi) <sup>b</sup>	0,26	0,49
HR (95 % CI)	0,53 (0,36, 0,78)	
<b>Ensimmäinen SEE</b>		
n (%/vuosi) <sup>a</sup>	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95 % CI)	0,62 (0,26, 1,50)	

Lyhenteet: HR = riskisuhde vs. varfariini, CI = luottamusväli, n = tapahtumien lukumäärä, mITT = modifioitu hoitoaikkeen mukainen, N = koehenkilöiden määrä mITT-populaatiossa, SEE = systeeminen embolinen tapahtuma.

- <sup>a</sup> Koehenkilö voi olla edustettuna useammalla kuin yhdellä rivillä.
- <sup>b</sup> Tapahtumatiheys (%/vuosi) lasketaan tapahtumien lukumääränä altistuksen potilasvuotta kohden.
- <sup>c</sup> Kaksisuuntainen p-arvo perustuu vertailukelpoisuus-marginaaliin 1,38.

Tutkimuksen kokonaisjakson aikana hoitoaikkeen mukaisessa ITT-populaatiossa (analyysi tehtiin paremmuuden osoittamiseksi) esiintyi määritelmän mukainen aivohalvaus tai systeeminen embolinen tapahtuma 296 koehenkilöllä edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmässä (1,57 %/vuosi) ja 337 koehenkilöllä varfariiniryhmässä (1,80 %/vuosi). Varfariinia saaneisiin koehenkilöihin verrattuna riskisuhde edoksabaani 60 mg:n ryhmässä oli 0,87 (99 %:n luottamusväli: 0,71, 1,07, p = 0,08 paremmuudelle).

Alaryhmien analyyseissa tapahtumatiheys 60 mg:n hoitoryhmän koehenkilöillä, joiden annos pienennettiin 30 mg:aan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa ( $\leq 60$  kg:n ruumiinpainon, keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan tai samanaikaisen P-gp:n estäjien käytön vuoksi), oli 2,29 %/vuosi ensisijaiselle päätetapahtumalle. Varfariiniryhmän vastaavien koehenkilöiden tapahtumatiheys oli 2,66 %/vuosi [riskisuhde: 0,86 (95 %:n luottamusväli: 0,66, 1,13)].

Tehoa koskevat tulokset etukäteen määritetyillä suurilla alaryhmillä (annoksen pienennys tarvittaessa) olivat yleisesti ottaen yhdenmukaisia tutkimuksen yleisen koehenkilöpopulaation ensisijaisten tehoa koskevien tulosten kanssa. Nämä alaryhmät oli luokiteltu iän, ruumiinpainon, sukupuolen, munuaistoiminnan statuksen, aiemman aivohalvauksen tai TIA:n, diabeteksen ja P-gp:n estäjien käytön mukaan.

Riskisuhde (edoksabaani 60 mg vs. varfariini) ensisijaiselle päätetapahtumalle keskuksissa, joissa keskimääräinen aika INR-hoitoalueella (INR TTR) oli lyhyempi varfariinilla, oli 0,73–0,80 kolmelle alimmalle neljännekselle (INR TTR  $\leq 57,7$  % –  $\leq 73,9$  %). Keskuksissa, joissa varfariinihoito oli parhaiten kontrolloitua, riskisuhde oli 1,07 (4. neljännes, jossa INR-arvoista oli hoitoalueella  $> 73,9$  %).

Edoksabaanin vs. varfariinin vaikutuksen välillä oli tilastollisesti merkitsevä yhteisvaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan (aivohalvaus / systeeminen embolinen tapahtuma) ja munuaistoimintaan (p-arvo 0,0042; mITT, tutkimuksen kokonaisjakso).

Taulukossa 5 on esitetty iskeemiset aivohalvaukset / systeemiset emboliset tapahtumat CrCl-luokan mukaan ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa. CrCl:n suurentuessa tapahtumat vähenevät kummassakin hoitoryhmässä.

**Taulukko 5: Iskeemisten aivohalvausten / systeemisten embolisten tapahtumien lukumäärä CrCl-luokan mukaan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa, modifioitu hoitoaikkeen mukainen (mITT) populaatio, tutkimuksen kokonaisjakso**

CrCl-alaryhmä	Edoksabaani 60 mg (N = 7 012)	Varfariini (N = 7 012)	
---------------	----------------------------------	---------------------------	--

(ml/min)	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	HR (95 % CI)
≥ 30 – ≤ 50	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
> 50 – ≤ 70	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
> 70 – ≤ 90	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
> 90 – ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
> 110 – ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Lyhenteet: CrCl = kreatiniinipuhdistuma; N = potilaiden lukumäärä modifioidussa hoitoaikeen mukaisessa (mITT-) populaatiossa, tutkimuksen kokonaisjakso; n = potilaiden lukumäärä alaryhmässä; HR = riskisuhde vs. varfariini; CI = luottamusväli.

\*Riskisuhdetta ei laskettu, jos tapahtumien lukumäärä < 5 yhdessä hoitoryhmässä.

Munuaistoiminnan mukaisissa alaryhmissä tehon toissijaisten päätetapahtumien tulokset olivat yhdenmukaisia ensisijaisen päätetapahtuman tulosten kanssa.

Hoitoaikeen mukaisella (ITT) tutkimuksen kokonaisjaksolla suoritettiin paremmuustesti. Aivohalvaus ja systeeminen embolinen tapahtuma esiintyivät harvemmillä koehenkilöillä edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmässä kuin varfariiniryhmässä (1,57 %/vuosi vs. 1,80 %/vuosi), riskisuhde: 0,87 (99 %:n luottamusväli: 0,71, 1,07, p = 0,0807 paremmuudelle).

Etukäteen määritetyt yhdistetyt päätetapahtumat edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmän ja varfariinin vertailulle olivat aivohalvaus, systeeminen embolinen tapahtuma ja kardiovaskulaarinen kuolema [riskisuhde (99 %:n luottamusväli) 0,87 (0,76, 0,99)], suuri kardiovaskulaarinen haittatapahtuma [riskisuhde 0,89 (0,78, 1,00)] sekä aivohalvaus, systeeminen embolinen tapahtuma ja yleinen kuolleisuusriski [riskisuhde 0,90 (0,80, 1,01)].

Yleinen kuolleisuusriski (määritelmän mukaiset kuolemat) ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa oli 769 (3,99 %/vuosi) 60 mg edoksabaania ottaneilla koehenkilöillä (ml. 30 mg:aan pienennetyt annokset) ja 836 (4,35 %/vuosi) varfariinilla [riskisuhde (95 %:n luottamusväli) 0,91 (0,83, 1,01)]. Yleinen kuolleisuusriski (määritelmän mukaiset kuolemat) munuaistoiminnan alaryhmiä kohden (edoksabaani vs. varfariini): CrCl 30 – ≤ 50 ml/min [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,81 (0,68, 0,97)]; CrCl > 50 – < 80 ml/min [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,87 (0,75, 1,02)]; CrCl ≥ 80 ml/min [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 1,15 (0,95, 1,40)].

Edoksabaani 60 mg (ml. 30 mg:aan pienennetyt annokset) vähensi kardiovaskulaarista kuolleisuutta enemmän kuin varfariini [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,86 (0,77, 0,97)].

Määritelmän mukaiset tiedot tehosta kardiovaskulaarisessa kuolleisuudessa munuaistoiminnan alaryhmiä kohden (edoksabaani vs. varfariini): CrCl 30 – ≤ 50 ml/min [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,80 (0,65, 0,99)]; CrCl > 50 – < 80 ml/min [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,75 (0,62, 0,90)]; CrCl ≥ 80 ml/min [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 1,16 (0,92, 1,46)].

Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma oli vakava verenvuoto.

Vakavan verenvuodon riski väheni merkittävästi enemmän edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmässä kuin varfariiniryhmässä (2,75 %/vuosi vs. 3,43 %/vuosi) [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,80 (0,71, 0,91), p = 0,0009]. Sama koski myös kallonsisäistä verenvuotoa (ICH) (0,39 %/vuosi vs. 0,85 %/vuosi) [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,47 (0,34, 0,63), p < 0,0001] ja muita verenvuodon tyyppisiä (taulukko 6).

Myös kuolemaan johtavat verenvuodot vähenivät edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmässä merkittävästi enemmän kuin varfariiniryhmässä (0,21 % vs. 0,38 %) [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,55 (0,36,

0,84), p = 0,0059 paremmuudelle], pääasiassa fataalien ICH-verenvuotojen vähentymisen vuoksi [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,58 (0,35, 0,95), p = 0,0312].

**Taulukko 6: Verenvuototapahtumat ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa; turvallisuutta koskeva on-treatment-analyysi**

	<b>Edoksabaani 60 mg (ml. 30 mg:aan pie ne nneyt annokset) (N = 7 012)</b>	<b>Varfariini (N = 7 012)</b>
<b>Vakava verenvuoto</b>		
n	418	524
Tapahtumatiheys (%/vuosi) <sup>a</sup>	2,75	3,43
HR (95 % CI)	0,80 (0,71, 0,91)	
p-arvo	0,0009	
<b>ICH<sup>b</sup></b>		
n	61	132
Tapahtumatiheys (%/vuosi) <sup>a</sup>	0,39	0,85
HR (95 % CI)	0,47 (0,34, 0,63)	
<b>Fataali verenvuoto</b>		
n	32	59
Tapahtumatiheys (%/vuosi) <sup>a</sup>	0,21	0,38
HR (95 % CI)	0,55 (0,36, 0,84)	
<b>CRNM-verenvuoto</b>		
n	1 214	1 396
Tapahtumatiheys (%/vuosi) <sup>a</sup>	8,67	10,15
HR (95 % CI)	0,86 (0,80, 0,93)	
<b>Mikä tahansa vahvistettu verenvuoto<sup>c</sup></b>		
n	1 865	2 114
Tapahtumatiheys (%/vuosi) <sup>a</sup>	14,15	16,40
HR (95 % CI)	0,87 (0,82, 0,92)	

Lyhenteet: ICH = kallonsisäinen verenvuoto; HR = riskisuhde vs. varfariini; CI = luottamusväli; CRNM = kliinisesti merkittävä ei-vakava; n = niiden koehenkilöiden määrä, joilla esiintyi tapahtumia; N = koehenkilöiden määrä turvallisuuspopulaatiossa.

<sup>a</sup> Tapahtumatiheys (%/vuosi) lasketaan tapahtumien lukumääränä altistuksen potilasvuotta kohden.

<sup>b</sup> ICH käsittää primaarisen verenvuodosta johtuvan aivohalvauksen, lukinkalvonalaisen verenvuodon, kovakalvon ulkopuolisen/-alaisen verenvuodon sekä vakavaksi verenvuodoksi muuttuvan iskeemisen aivohalvauksen. ICH-lukuihin sisällytettiin kaikki ICH:t, jotka raportoitiin määritelmän mukaisten aivoverisuoni- ja ei-kallonsisäisten verenvuotojen sähköisellä ilmoituslomakkeella (eCRF) ja jotka määritelmien laatijat hyväksyivät.

<sup>c</sup> ”Mihin tahansa vahvistettuihin verenvuotoihin” laskettiin ne, jotka olivat etukäteen tehdyn määritelmän mukaisesti kliinisesti selkeitä.

Huom: Koehenkilö voi olla edustettuna useammassa kuin yhdessä alakategoriassa, jos hänellä esiintyi niihin kuuluvia tapahtumia. Kunkin kategorian ensimmäinen tapahtuma on sisällytetty analyysiin.

Taulukoissa 7, 8 ja 9 on esitetty ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavien potilaiden vakavat, kuolemaan johtaneet ja kallonsisäiset verenvuodot CrCl-luokan mukaan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa. CrCl:n suurentuessa tapahtumat vähenevät kummassakin hoitoryhmässä.

**Taulukko 7: Vakavien verenvuototapahtumien lukumäärä CrCl-luokan mukaan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa, turvallisuutta koskeva on-treatment-analyysi<sup>a</sup>**

CrCl- alaryhmä (ml/min)	Edoksaabaani 60 mg (N = 7 012)			Varfariini (N = 7 012)			Riskisuhde (95 % CI)
	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	
≥ 30 – ≤ 50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
> 50 – ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
> 70 – ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72, 1,21)
> 90 – ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34, 0,84)
> 110 – ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44, 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29, 1,15)

**Taulukko 8: Kuolemaan johtaneiden verenvuototapahtumien lukumäärä CrCl-luokan mukaan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa, turvallisuutta koskeva on-treatment- analyysi<sup>a</sup>**

CrCl- alaryhmä (ml/min)	Edoksaabaani 60 mg (N = 7 012)			Varfariini (N = 7 012)			Riskisuhde (95 % CI)
	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	
≥ 30 – ≤ 50	1 302	9	0,36	1 305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
> 50 – ≤ 70	2 093	8	0,18	2 106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
> 70 – ≤ 90	1 661	10	0,26	1 703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
> 90 – ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 – ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

**Taulukko 9: Kallonsisäisten verenvuototapahtumien lukumäärä CrCl-luokan mukaan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa, turvallisuutta koskeva on-treatment- analyysi<sup>a</sup>**

CrCl- alaryhmä (ml/min)	Edoksaabaani 60 mg (N = 7 012)			Varfariini (N = 7 012)			HR (95 % CI)
	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	n	Tapah- tumien luku- määrä	Tapah- tuma- tiheys (% /vuosi)	
≥ 30 – ≤ 50	1 302	16	0,64	1 305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
> 50 – ≤ 70	2 093	19	0,42	2 106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
> 70 – ≤ 90	1 661	17	0,44	1 703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
> 90 – ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
> 110 – ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Lyhenteet: N = potilaiden lukumäärä modifioidussa hoitoaikkeen mukaisessa (mITT-) populaatiossa, tutkimuksen kokonaisjakso; n = potilaiden lukumäärä alaryhmässä; HR = riskisuhde vs. varfariini; CI= luottamusväli.

\*Riskisuhdetta ei laskettu, jos tapahtumien lukumäärä < 5 yhdessä hoitoryhmässä.

<sup>a</sup> On-treatment-analyysi: Aika tutkimuslääkkeen ensimmäisestä annoksesta viimeiseen annokseen lisättyinä 3 vuorokaudella.

Alaryhmien analyyseissa 60 mg:n hoitoryhmän koehenkilöille, joiden annos pienennettiin 30 mg:aan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksessa  $\leq 60$  kg:n ruumiinpainon, keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan tai samanaikaisen P-gp:n estäjien käytön vuoksi, 104:llä (3,05 %/vuosi) pienennettyä edoksabaaniannosta saaneista koehenkilöistä ja 166:lla (4,85 %/vuosi) pienennettyä varfariiniannosta saaneista koehenkilöistä esiintyi vakava verenvuototapahtuma [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,63 (0,50, 0,81)].

ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksen kliininen nettotulos (ensimmäinen aivohalvaus, systeeminen embolinen tapahtuma, vakava verenvuoto tai syystä riippumaton kuolema; modifioitu hoitoaikaan mukainen (mITT) populaatio, tutkimuksen kokonaisjakso) parani edoksabaanilla merkittävästi paremmin [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,89 (0,83, 0,96),  $p = 0,0024$ ], kun edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmää verrattiin varfariinia saaneisiin.

*SLT:n ja KE:n hoito ja uusiutuvan SLT:n ja KE:n (laskimotromboemolian) ehkäisy*

Edoksabaanin laskimotromboemboliaa koskevan kliinisen ohjelman tarkoitus oli osoittaa edoksabaanin teho ja turvallisuus SLT:n ja KE:n hoidossa sekä uusiutuvan SLT:n ja KE:n ehkäisyssä.

Keskeisessä Hokusai-VTE-tutkimuksessa 8 292 koehenkilöä satunnaistettiin saamaan ensin hepariinihoitoa (enoksapariinia tai fraktioimatonta hepariinia) ja sen jälkeen 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa tai vertailulääkettä. Vertailuhaarassa koehenkilöt saivat ensin hepariinihoitoa yhtä aikaa varfariinin kanssa, joka titrattiin INR-tavoitealueelle 2,0–3,0, ja sen jälkeen pelkkää varfariinia. Hoidon kesto vaihteli 3 kuukaudesta 12 kuukauteen, ja sen määrätti tutkija potilaan kliinisten ominaisuuksien perusteella.

Edoksabaanihoitoa saaneista potilaista suurin osa oli valkoihoisia (69,6 %) tai aasialaisia (21,0 %). Tummaihoisia oli 3,8 % ja muuksi roduksi luokiteltuja 5,3 %.

Vähintään 3 kuukautta hoitoa sai 3 718 (91,6 %) edoksabaania saaneista ja 3 727 (91,4 %) varfariinia saaneista koehenkilöistä, vähintään 6 kuukautta hoitoa 3 495 (86,1 %) edoksabaania saaneista ja 3 491 (85,6 %) varfariinia saaneista koehenkilöistä ja 12 kuukautta hoitoa 1 643 (40,5 %) edoksabaania saaneista ja 1 659 (40,4 %) varfariinia saaneista koehenkilöistä.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli oireellisen laskimotromboemolian uusiutuminen koehenkilöillä 12 kuukauden tutkimusjakson aikana, mikä määriteltiin yhdistettynä uusiutuneena oireellisena SLT:nä, ei-fataalina oireellisena KE:na ja fataalina KE:na. Toissijainen tehon päätetapahtuma oli yhdistetty uusiutunut SLT ja syystä riippumaton kuolema.

Edoksabaaniannosta 30 mg kerran vuorokaudessa käytettiin koehenkilöillä, joilla oli yksi tai useampi seuraavista kliinisistä tekijöistä: keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–50 ml/min), pieni ruumiinpaino ( $\leq 60$  kg), tiettyjen P-gp:n estäjien samanaikainen käyttö.

Hokusai-VTE-tutkimuksessa (taulukko 10) osoitettiin edoksabaanin vertailukelpoisuus varfariiniin nähden ensisijaiselle tehon päätetapahtumalle eli uusiutuneelle laskimotromboemolialle, joka edoksabaaniryhmässä esiintyi 130:llä 4 118:stä koehenkilöstä (3,2 %) ja varfariiniryhmässä 146:lla 4 122:sta koehenkilöstä (3,5 %) [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,89 (0,70, 1,13),  $p < 0,0001$  vertailukelpoisuudelle]. Varfariiniryhmässä TTR:n (INR 2,0–3,0) mediaani oli 65,6 %. Koehenkilöistä, joilla esiintyi KE (SLT:n kanssa tai ilman), 47:llä (2,8 %) edoksabaaniryhmässä ja 65:lla (3,9 %) varfariiniryhmässä esiintyi uusiutunut laskimotromboembolia [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,73 (0,50, 1,06)].

**Taulukko 10: Tehoa koskevat tulokset Hokusai-VTE-tutkimuksessa; mITT-populaatio, tutkimuksen kokonaisjakso**

Ensisijainen päätetapahtuma <sup>a</sup>	Edoksabaani 60 mg (ml. 30 mg:aan pienennetyt annokset) (N = 4 118)	Varfariini (N = 4 122)	Edoksabaani vs. varfariini HR (95 % CI) <sup>b</sup> p-arvo <sup>c</sup>
Kaikki koehenkilöt, joilla oireellinen uusiutunut laskimotromboembolia, <sup>c</sup> n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) p-arvo < 0,0001 (vertailukelpoisuus, non-inferiority)
KE SLT:n kanssa tai ilman	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fataali KE tai kuolema, jossa KE:ta ei voida sulkea pois	24 (0,6)	24 (0,6)	
Ei-fataali KE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Vain SLT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Lyhenteet: CI = luottamusväli; SLT = syvä laskimotukos; mITT = modifioitu hoitoaikeen mukainen; HR = riskisuhde vs. varfariini; n = koehenkilöiden määrä; N = koehenkilöiden määrä mITT-populaatiossa; KE = keuhkoembolia; VTE = laskimotromboemboliset tapahtumat.

<sup>a</sup> Ensisijainen tehon päätetapahtuma on määritelmän mukainen oireellinen, uusiutunut laskimotromboembolia (SLT:n, ei-fataalin KE:n ja fataalin KE:n muodostama yhdistetty päätetapahtuma).

<sup>b</sup> Riskisuhde ja kaksipuolinen luottamusväli perustuvat Coxin suhteellisten hasardien regressiomalliin, mukaan lukien hoito ja seuraavat satunnaisuuden stratifikaatiotekijät kovariaatteina: Nykyinen diagnoosi (KE yhdessä SLT:n kanssa tai ilman, SLT ainoastaan), lähtötilanteen riskitekijät (ohimenevät tekijät, kaikki muut) ja 30 mg:n edoksabaaniannoksen / edoksabaanin lumelääkeannoksen tarve satunnaistamisvaiheessa (kyllä/ei).

<sup>c</sup> P-arvo perustuu etukäteen määritettyyn vertailukelpoisuusmarginaaliin 1,5.

Koehenkilöistä, joiden annos pienennettiin 30 mg:aan (pääasiassa pienen ruumiinpainon tai munuaisten vajaatoiminnan vuoksi), 15:llä (2,1 %) edoksabaaniryhmässä ja 22:lla (3,1 %) varfariiniryhmässä esiintyi uusiutunut laskimotromboembolia [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,69 (0,36, 1,34)].

Toissijainen yhdistetty päätetapahtuma eli yhdistetty uusiutunut laskimotromboembolia ja syystä riippumaton kuolema esiintyi 138:lla koehenkilöllä (3,4 %) edoksabaaniryhmässä ja 158:lla koehenkilöllä (3,9 %) varfariiniryhmässä [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,87 (0,70, 1,10)].

Yleinen kuolleisuusriski (määritelmän mukaiset kuolemat) Hokusai-VTE-tutkimuksessa oli 136 (3,3 %) 60 mg edoksabaania ottaneilla koehenkilöillä (ml. 30 mg:aan pienennetyt annokset) ja 130 (3,2 %) varfariinia ottaneilla.

Etukäteen määritetyssä KE:ta sairastavien koehenkilöiden alaryhmäanalyysissä 447:llä (30,6 %) edoksabaanilla hoidetuista 483:lla (32,2 %) varfariinilla hoidetuista koehenkilöistä todettiin KE ja B-tyypin N-terminaalisen natriureettisen propeptidin (NT-proBNP) pitoisuus  $\geq$  500 pg/ml. Ensisijainen tehon päätetapahtuma esiintyi 14:llä (3,1 %) edoksabaaniryhmän ja 30:llä (6,2 %) varfariiniryhmän koehenkilöistä [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,50 (0,26, 0,94)]. Tehoa koskevat tulokset etukäteen määritetyillä suurilla alaryhmillä (annoksen pienennys tarvittaessa) olivat yhdenmukaisia tutkimuksen yleisen koehenkilöpopulaation ensisijaisten tehoa koskevien tulosten kanssa. Nämä alaryhmät oli luokiteltu iän, ruumiinpainon, sukupuolen ja munuaistoiminnan statuksen mukaan.

Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma oli kliinisesti merkittävä verenvuoto (vakava tai kliinisesti merkittävä ei-vakava).

Taulukko 11 sisältää yhteenvedon määritelmän mukaisista verenvuototapahtumista on-treatment-jaksoa koskevassa turvallisuusanalyysissä. Riskin vähenemä ensisijaiselle tehon päätapahtumalle eli kliinisesti merkittävälle verenvuodolle, joka käsitti yhdistetyn vakavan verenvuodon ja kliinisesti merkittävän ei-vakavan verenvuodon (CRNM), oli edoksabaaniryhmässä merkitsevästi suurempi kuin varfariinilla. Päätapahtuma esiintyi 349:llä edoksabaaniryhmän 4 118:sta koehenkilöstä (8,5 %) ja 423:lla varfariiniryhmän 4 122:sta koehenkilöstä (10,3 %) [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,81 (0,71, 0,94),  $p < 0,004$  paremmuudelle].

**Taulukko 11: Verenvuototapahtumat Hokusai-VTE-tutkimuksessa; on-treatment-jaksoa<sup>a</sup> koskeva turvallisuusanalyysi**

	<b>Edoksabaani 60 mg (ml. 30 mg:aan pienennetyt annokset) (N = 4 118)</b>	<b>Varfariini (N = 4 122)</b>
<b>Kliinisesti merkittävä verenvuoto (vakava ja CRNM),<sup>b</sup> n (%)</b>		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % CI)	0,81 (0,71, 0,94)	
p-arvo	0,004 (paremmuudelle)	
<b>Vakava verenvuoto n(%)</b>		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95 % CI)	0,84 (0,59, 1,21)	
Fataali ICH	0	6 (0,1)
Ei-fataali ICH	5 (0,1)	12 (0,3)
<b>CRNM-verenvuoto</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % CI)	0,80 (0,68, 0,93)	
<b>Kaikki verenvuodot</b>		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
HR (95 % CI)	0,82 (0,75, 0,90)	

Lyhenteet: ICH = kallonsisäinen verenvuoto; HR = riskisuhde vs. varfariini; CI = luottamusväli; N = koehenkilöiden määrä turvallisuuspopulaatiossa; n = tapahtumien määrä; CRNM = kliinisesti merkittävä ei-vakava.

<sup>a</sup> On-treatment-jakso: Aika ensimmäisestä tutkimuslääkevalmisteannoksesta viimeiseen annokseen + 3 vuorokautta.

<sup>b</sup> Ensisijainen turvallisuuden päätapahtuma: Kliinisesti merkittävä verenvuoto (yhdistetty vakava ja kliinisesti merkittävä ei-vakava verenvuoto).

Alaryhmien analyyseissa koehenkilöille, joiden annos pienennettiin 30 mg:aan Hokusai-VTE-tutkimuksessa  $\leq 60$  kg:n ruumiinpainon, keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan tai samanaikaisen P-gp:n estäjien käytön vuoksi, 58:lla (7,9 %) 30 mg:n pienennettyä edoksabaaniannosta saaneista koehenkilöistä ja 92:lla (12,8) varfariinia saaneista koehenkilöistä esiintyi vakavaa verenvuotoa tai CRNM-tapahtuma [riskisuhde (95 %:n luottamusväli): 0,62 (0,44, 0,86)].

Hokusai-VTE-tutkimuksen kliinisen nettotuloksen (uusiutunut laskimotromboembolia, vakava verenvuoto tai syystä riippumaton kuolema; modifioitu hoitoaika mukainen (mITT) populaatio, tutkimuksen kokonaisjakso) riskisuhde (95 %:n luottamusväli) oli 1,00 (0,85, 1,18), kun edoksabaania verrattiin varfariiniin.

*Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla, joiden CrCl on suuri (> 100 ml/min)*

Erityisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (E314), johon osallistui 607 ei-



läppäperäistä eteisvärinää sairastavaa potilasta, joilla oli suuri CrCl (> 100 ml/min Cockcroft-Gault-menetelmällä mitattuna), arvioitiin ensisijaisesti kerran vuorokaudessa annettavien 60 mg:n vs. 75 mg:n edoksabaaniannosten farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa. Farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa koskevan ensisijaisen päätetapahtuman lisäksi tutkimuksessa arvioitiin aivohalvausta ja verenvuotoa kliinisinä päätetapahtumina 12 kuukauden hoitojakson aikana.

Altistus kerran vuorokaudessa annetuilla 75 mg:n edoksabaaniannoksilla suuren CrCl:n (> 100 ml/min) potilaiden alaryhmässä oli odotetusti noin 25 % suurempi kuin kerran vuorokaudessa annetuilla 60 mg:n edoksabaaniannoksilla.

Niiden potilaiden lukumäärä, joilla esiintyi aivohalvauksen, ohimenevän aivoverenkiertohäiriön (TIA) ja systeemisen embolisen tapahtuman (SEE) muodostama määritelmän mukainen yhdistetty tehon päätetapahtuma, oli vähäinen ja käsitti 2 aivohalvaustapahtumaa edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmässä (0,7 %; 95 %:n luottamusväli: 0,1–2,4 %) ja 3 aivohalvaustapahtumaa edoksabaanin 75 mg:n hoitoryhmässä (1,0 %; 95 %:n luottamusväli: 0,2–2,9 %).

Määritelmän mukaisia vakavia verenvuototapahtumia esiintyi 2 potilaalla edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmässä (0,7 %; 95 %:n luottamusväli: 0,1–2,4 %) ja 3 potilaalla edoksabaanin 75 mg:n hoitoryhmässä (1,0 %; 95 %:n luottamusväli: 0,2–2,9 %). Edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmän kahdesta vakavasta verenvuototapauksesta toinen oli kriittisellä alueella / kriittisessä elimessä (silmän sisällä) ja toinen lihaksensisäinen verenvuoto. Edoksabaanin 75 mg:n hoitoryhmän kolmesta vakavasta verenvuototapauksesta 2 oli kriittisellä alueella / kriittisessä elimessä (aivojen sisällä; 1 tapahtuma johti kuolemaan) ja 1 maha-suolikanavan yläosassa (henkeä uhkaava). Lisäksi esiintyi 9 kliinisesti merkittävää ei-vakavaa (CRNM) verenvuototapahtumaa edoksabaanin 60 mg:n hoitoryhmässä (3 %) ja 7 CRNM-verenvuototapahtumaa edoksabaanin 75 mg:n hoitoryhmässä (2,3 %).

Kliinisen E314-tutkimuksen lisäksi suoritettiin prospektiivinen, monikansallinen, 10 eurooppalaista maata käsittävä, myyntiluvan myöntämisen jälkeinen, havainnoiva monikeskustutkimus (ETNA-AF), johon osallistui 13 980 potilasta. Tutkimusväestöstä 1 826:lla CrCl oli > 100 ml/min, ja nämä potilaat saivat edoksabaania 60 mg vuorokaudessa valmisteyhteenvedon annostuskriteerien mukaisesti. Yhdistetyn iskeemisen aivohalvauksen tai systeemisen embolian vuotuinen esiintyvyys oli 0,39 %/vuosi ja vakavien verenvuototapahtumien vuotuinen esiintyvyys 0,73 %/vuosi.

ENGAGE AF-, E314- ja ETNA-AF-tutkimusten yhteistietojen perusteella iskeemisen aivohalvauksen tai systeemisen embolian vuotuisen esiintyvyyden ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla, joiden CrCl on suuri ja joita hoidetaan 60 mg:n edoksabaaniannoksilla, odotetaan olevan ≤ 1 %. Annoksen suurentamisen yli 60 mg:aan ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastaville potilaille, joiden CrCl on suuri (> 100 ml/min), ei odoteta antavan lisäsuojaa aivohalvauksia vastaan, ja se voi lisätä haittatapahtumia. Näin ollen 60 mg edoksabaania kerran vuorokaudessa on suositeltu hoitoannos tällaisille potilaille, kun potilaiden yksilöllinen tromboembolia- ja verenvuotoriski on arvioitu huolellisesti (ks. kohta 4.4).

#### *Potilaat, joille tehdään kardioversio*

Monikeskuksinen, prospektiivinen, satunnaistettu, avoin tutkimus (ENSURE-AF), jossa käytettiin sokkoutettua arviointia päätetapahtuman suhteen, tehtiin 2 199 koehenkilölle (suun kautta annettavilla antikoagulanteilla hoidetuille tai hoitamattomille koehenkilöille), joiden ei-läppäperäinen eteisvärinä oli päätetty hoitaa kardioversion avulla. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 kerran vuorokaudessa annettavan 60 mg:n edoksabaaniannoksen vertaamiseksi enoksapariiniin/varfariiniin terapeuttisen INR-arvon ylläpitämiseksi tasolla 2,0–3,0. Varfariinilla keskimääräinen aika INR-alueella oli 70,8 %. Yhteensä 2 149 koehenkilöä sai joko edoksabaani- (N = 1067) tai enoksapariini-/varfariinihoitoa (N = 1082). Koehenkilöt edoksabaaniryhmässä saivat 30 mg kerran vuorokaudessa, jos henkilöllä oli yksi tai useampi seuraavista kliinisistä tekijöistä: keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–50 ml/min), alhainen ruumiinpaino (≤ 60 kg) tai tiettyjen P-gp:n estäjien samanaikainen käyttö. Suurimmalle osalle koehenkilöistä edoksabaaniryhmässä (83,7 %) ja varfariiniryhmässä (78,9 %) tehtiin kardioversio tai rytminsiirto defibrillaattorilla (edoksabaaniryhmässä 6,6 %:lla ja varfariiniryhmässä 8,6 %:lla). Tutkimuksessa käytettiin transesofageaalista sydämen kaikukuvausta (TEE) (3 vuorokauden kuluessa lääkityksen aloittamisesta) tai konventionaalista kardioversiota

(vähintään 21 vuorokauden jälkeen lääkityksen aloittamisesta). Koehenkilöiden hoitoa jatkettiin 28 vuorokauden ajan kardioversion jälkeen.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli yhdistetty aivohalvaus, systeeminen embolinen tapahtuma, sydäninfarkti ja kardiovaskulaarinen kuolema. Yhteensä 5 (0,5 %, 95 %:n luottamusväli 0,15–1,06 %) tapahtumaa esiintyi edoksabaaniryhmän koehenkilöillä (N = 1 095) ja 11 tapahtumaa (1,0 %, 95 %:n luottamusväli 0,50–1,78 %) varfariiniryhmän koehenkilöillä (N = 1 104); ristitulossuhde (OR) 0,46 (95 %:n luottamusväli 0,12–1,43); hoitoaikkeen mukainen (ITT) analyysijoukko, tutkimusjakson keskimääräinen kesto 66 vuorokautta.

Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma oli yhdistetty vakava verenvuoto ja CRNM-verenvuototapahtuma. Yhteensä 16 tapahtumaa (1,5 %, 95 %:n luottamusväli 0,86–2,42 %) esiintyi edoksabaaniryhmän koehenkilöillä (N = 1 067) ja 11 tapahtumaa (1,0 %, 95 %:n luottamusväli 0,51–1,81 %) varfariiniryhmässä (N = 1 082); ristitulossuhde 1,48 (95 %:n luottamusväli 0,64–3,55); turvallisuutta koskeva analyysijoukko, on-treatment-jakso.

Tämän eksploraatiivisen tutkimuksen perusteella vakavan verenvuodon ja CRNM-verenvuodon sekä tromboemolian esiintyvyydet näissä kahdessa hoitoryhmässä olivat pieniä kardioversiotilanteessa.

### Pediatriset potilaat

Edoksabaanin turvallisuutta, tehoa, farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa 0–18 vuoden ikäisillä pediatrisilla koehenkilöillä, joilla oli laskimotromboembolia tai tromboottisille tapahtumille altistavia sydänsairauksia, arvioitiin kahdessa faasin 3 tutkimuksessa, Hokusai VTE PEDIATRICS ja ENNOBLE-ATE (ks. kohta 4.2). Keskeinen pediatriinen tutkimus, Hokusai VTE PEDIATRICS, on kuvattu alla.

Keskeinen tutkimus (Hokusai VTE PEDIATRICS) oli faasin 3, avoin, satunnaistettu, kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin edoksabaanin farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa sekä verrattiin edoksabaanin tehoa ja turvallisuutta tavanomaiseen hoitosuositusten mukaiseen antikoagulanttihoitoon (standardihoitoon) (verrokkiryhmä) 0–18 vuoden ikäisillä pediatrisilla koehenkilöillä, joilla oli vahvistettu laskimotromboembolia (LTE).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli yhdistetty päätetapahtuma, joka koostui oireellisesta uusiutuneesta laskimotromboembolisesta sairaudesta, laskimotromboemolian aiheuttamasta kuolemasta ja tromboottisen taakan muuttumattomuudesta tai lisääntymisestä ensimmäisten 3 kuukauden aikana (hoidon aiottu kesto alle 6 kuukauden ikäisille potilaille oli 6–12 viikkoa).

Hokusai VTE PEDIATRICS -tutkimuksessa testatut edoksabaaniannokset määritettiin iän ja painon perusteella. Annoksen pienennyksiä suositeltiin kliinisten tekijöiden, mukaan lukien munuaistoiminnan ja samanaikaisen P-gp:n estäjien käytön, perusteella (taulukko 12).

**Taulukko 12: Hokusai VTE PEDIATRICS -tutkimuksessa testatut edoksabaaniannokset**

Ikä suostumuksen antamisen yhteydessä	Paino	Annos (tabletti) <sup>a</sup>	Annos (suspensio) <sup>a</sup>	Annoksen pienennys <sup>b</sup>
12 – < 18 vuotta	≥ 60 kg	60 mg	EO	45 mg
	≥ 30 – < 60 kg	45 mg	EO	30 mg
	< 5. persenttiilissä ikään nähden	30 mg	EO	EO
6 – < 12 vuotta	< 60 kg; annos mg/kg:n perusteella	EO	1,2 mg/kg (enintään 45 mg)	0,8 mg/kg (enintään 45 mg)
2 – < 6 vuotta	Annos mg/kg:n perusteella	EO	1,4 mg/kg (enintään 45 mg)	0,7 mg/kg (enintään 24 mg)

6 kuukautta – < 2 vuotta	Annos mg/kg:n perusteella	EO	1,5 mg/kg (enintään 45 mg)	0,75 mg/kg (enintään 24 mg)
> 28 vuorokautta – < 6 kuukautta	Annos mg/kg:n perusteella	EO	0,8 mg/kg (enintään 12 mg)	0,4 mg/kg (enintään 6 mg)
Syntymä (38 raskausviikkoa) – ≤ 28 vuorokautta	Annos mg/kg:n perusteella	EO	0,4 mg/kg (enintään 6 mg)	0,4 mg/kg (enintään 6 mg)

EO = ei oleellinen

<sup>a</sup> Koehenkilöitä kehoitettiin ottamaan edoksabaania (tabletteina tai rakeina) suun kautta kerran vuorokaudessa, samaan aikaan päivästä, ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletit piti niellä vesilasillisen kanssa.

<sup>b</sup> Perustui kliinisiin tekijöihin, mukaan lukien munuaistoimintaan (keskivaikkea–vaikea munuaisten vajaatoiminta, jossa arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] oli 10–20, 20–35, 30–50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> koehenkilöillä, joiden ikä oli > 4 – ≤ 8 viikkoa, > 8 viikkoa – ≤ 2 vuotta, > 2 – ≤ 12 vuotta; 35–55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pojilla, joiden ikä oli > 12 – < 18 vuotta; ja 30–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tytöillä, joiden ikä oli > 12 – < 18 vuotta) ja samanaikaiseen P-gp:n estäjien käyttöön (esim. siklosporiini, dronedaroni, erytromysiini, ketokonatsoli).

Yhteensä 290 koehenkilöä satunnaistettiin tutkimuksessa: 147 edoksabaaniryhmään ja 143 standardihoitoa saavaan verrokkiryhmään. Näistä koehenkilöistä 286 sai vähintään yhden tutkimuslääkeannoksen (mITT-populaatio): 145 edoksabaaniryhmässä ja 141 verrokkiryhmässä. Noin puolet kaikista koehenkilöistä oli miehiä (52,4 %), ja suurin osa hoitoa saaneista koehenkilöistä oli valkoihoisia (177 koehenkilöä [61,9 %]). Koehenkilöiden keskipaino oli 45,35 kg ja keskimääräinen painoindeksi 20,4 kg/m<sup>2</sup>. Yhteensä 167 koehenkilöä (58,4 %) oli 12 – < 18 vuoden ikäisten kohortissa, 44 koehenkilöä (15,4 %) 6 – < 12 vuoden ikäisten kohortissa, 31 koehenkilöä (10,8 %) 2 – < 6 vuoden ikäisten kohortissa, 28 koehenkilöä (9,8 %) 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäisten kohortissa ja 16 koehenkilöä (5,6 %) 0 – < 6 kuukauden ikäisten kohortissa. Yhteensä 28 koehenkilöllä (19,3 %) edoksabaaniryhmässä ja 31 koehenkilöllä (22,0 %) verrokkiryhmässä oli aiemmin todettu kasvaimia. Edoksabaaniryhmän 145 koehenkilöstä 125:llä (86,2 %) ja verrokkiryhmän 141 koehenkilöstä 121:llä (85,8 %) indeksitapahtuman tyyppi oli syvä laskimotukos, johon liittyi tai ei liittynyt keuhkoemboliaa. Jäljellä olevissa tapauksissa, 20:llä edoksabaaniryhmän koehenkilöllä (13,8 %) ja 20:llä verrokkiryhmän koehenkilöllä (14,2 %), indeksitapahtuman tyyppi oli keuhkoembolia, johon ei liittynyt syvää laskimotukosta. Syvät laskimotukokset sijaitsivat yleisimmin alaraajoissa (50 tapausta [34,5 %] edoksabaaniryhmässä ja 44 tapausta [31,2 %] verrokkiryhmässä), yläraajoissa (22 tapausta [15,2 %] vs. 24 tapausta [17,0 %]) ja aivojen laskimosinuksessa (27 tapausta [18,6 %] vs. 21 tapausta [14,9 %]).

Edoksabaaniryhmän ja standardihoitoa saaneen verrokkiryhmän välinen riskisuhde oli 1,01 (95 %:n luottamusväli: 0,59, 1,72). Yläraja 95 %:n luottamusvälille (1,72) ylitti ennalta määritetyn vertailukelpoisuusmarginaalin (1,5), minkä vuoksi edoksabaanin vertailukelpoisuutta standardihoitoon nähden ei vahvistettu (ks. taulukko 13).

**Taulukko 13: Määritelmän mukainen yhdistetty ensisijainen tehon päätte tapahtuma –  
päähoitojakso (mITT-analyysijoukko)**

	Edoksabaani (N = 145)	Standardihoito (N = 141)
Koehenkilöt, joilla tapahtumia (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Koehenkilöt, joilla oireellinen uusiutunut laskimotromboembolia (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
KE SLT:n kanssa tai ilman (n, %)	0	1 (0,7)
Fataali KE (n, %)	0	0

Ei-fataali KE (n, %)	0	1 (0,7)
Vain SLT (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Fataali SLT (n, %)	0	0
Ei-fataali SLT (n, %)	4 (2,8)	0
Selittämätön kuolema, jossa laskimotromboemboliaa ei voida sulkea pois (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Ei tromboottisen taakan muutosta tai lisääntymistä kuvantamisen perusteella (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Riskisuhde <sup>a</sup>	1,01	-
2-puolinen 95 %:n CI riskisuhteelle	(0,59, 1,72)	-

CI = luottamusväli; SLT = syvä laskimotukos; mITT = modifioitu hoitoaikeen mukainen; KE = keuhkoembolia.

<sup>a</sup> Edoksabaanin ja standardihoidon välinen riskisuhde.

Huom: Määritelmän mukainen yhdistetty ensisijainen tehon päätetapahtuma koostui oireellisesta uusiutuneesta laskimotromboemboliasta, laskimotromboembolian aiheuttamasta kuolemasta ja tromboottisen taakan muuttumattomuudesta tai lisääntymisestä kuvantamisen perusteella.

Huom: Päähoitojakso määriteltiin ajanjaksona satunnaistamisesta kuukauden 3 tutkimuskäyntiin + 3 vuorokautta.

Ensisijainen turvallisuuden päätetapahtuma koostui päähoitojakson aikana (3 kuukautta + 3 vuorokautta) esiintyneiden vakavien ja kliinisesti merkittävien ei-vakavien verenvuototapahtumien yhdistelmästä.

Turvallisuutta koskevat tulokset olivat vertailukelpoisia edoksabaani- ja standardihoitoryhmien välillä. Yhteensä 3 koehenkilöllä edoksabaaniryhmässä (2,1 %) ja 5 koehenkilöllä verrokkiryhmässä (3,5 %) esiintyi vähintään yksi määritelmän mukainen vahvistettu vakava ja kliinisesti merkittävä ei-vakava verenvuototapahtuma päähoitojakson ja on-treatment-jakson aikana (riskisuhde [95 %:n luottamusväli]: 0,60 [0,139, 2,597]).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Edoksabaanin imeytyessä huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa edoksabaanitablettien suun kautta annosta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 62 %. Ruoka suurentaa edoksabaanitablettien altistuksen huippua vaihtelevasti, mutta sen vaikutus kokonaisaltistukseen on minimaalinen. ENGAGE AF-TIMI 48- ja Hokusai-VTE-tutkimuksissa sekä pediatriassa tehoa ja turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa edoksabaania annettiin ruoan kanssa tai ilman. Edoksabaani liukenee huonosti, kun pH on 6,0 tai suurempi. Protonipumpun estäjien samanaikainen antaminen ei vaikuttanut merkittävästi edoksabaanille altistukseen.

Tutkimuksessa 30 terveellä tutkittavalla murskatun, omenasoseeseen sekoitetun ja suun kautta annetun tai veteen suspendoidun ja mahaletkun kautta annetun 60 mg:n edoksabaanitabletin keskimääräinen AUC-arvo ja C<sub>max</sub>-arvo olivat bioekvivalentteja kokonaiseen tablettiin verrattuna. Edoksabaanin ennustettavan, suhteessa annokseen olevan farmakokineettisen profiilin perusteella nämä biologista hyötyosuutta koskevat tutkimustulokset pätevät todennäköisesti myös pienempiin edoksabaaniannoksiin.

### Jakautuminen

Jakautuminen on kaksivaiheista. Keskimääräinen jakautumistilavuus on 107 l (SD 19,9). Sitoutuminen

plasman proteiineihin on noin 55 % *in vitro*. Edoksabaani ei kumuloidu kliinisesti merkittävästi (kumulaatiokerroin 1,14) kerran vuorokaudessa annettuna. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3 vuorokauden kuluessa.

### Biotransformaatio

Muuttumaton edoksabaani on pääasiallinen muoto plasmassa. Edoksabaani metaboloituu hydrolysoitumalla (karboksyyliesteriäsi 1-välitteisesti), konjugoitumalla tai hapettumalla CYP3A4/5-entsyymien avulla (< 10 %). Edoksabaanilla on kolme aktiivista metaboliittia. Hydrolysoitumalla muodostuva päämetaboliitti (M-4) on aktiivinen, ja sille altistus on alle 10 % emäyhdisteelle altistuksesta terveillä henkilöillä. Muille metaboliiteille altistus on alle 5 % emäyhdisteelle altistuksesta. Edoksabaani on effluksikuljettajaproteiini P-gp:n substraatti, mutta ei sisäänkuljettajaproteiinien kuten orgaanisen anionin kuljettajapolypeptidi OATP1B1:n, orgaanisen anionin kuljettaja OAT1:n tai OAT3:n tai orgaanisen kationin kuljettaja OCT2:n substraatti. Edoksabaanin aktiivinen metaboliitti on OATP1B1:en substraatti.

### Eliminaatio

Terveillä henkilöillä kokonaispuhdistuman arvioidaan olevan 22 (± 3) l/h, josta 50 % tapahtuu munuaisten kautta (11 l/h). Munuaispuhdistuman osuus annetusta annoksesta on noin 35 %. Metaboloituminen ja sappeen/suoleen erittyminen vastaavat jäljellä olevasta puhdistumasta. Suun kautta annetun annoksen  $t_{1/2}$  on 10–14 tuntia.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Edoksabaanin farmakokinetiikka on suurin piirtein suhteessa annokseen annosvälillä 15–60 mg terveillä henkilöillä.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Kun munuaistoiminta ja ruumiinpaino oli otettu huomioon, iällä ei ollut merkittävää kliinistä lisävaikutusta edoksabaanin farmakokinetiikkaan ei-läppäperäistä eteisvärinää koskevan keskeisen faasin 3 tutkimuksen (ENGAGE AF-TIMI 48) populaatiofarmakokineettisessä analyysissä.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Plasman AUC-arvo munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä suureni seuraavasti verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaalia: Lievä vajaatoiminta (CrCl > 50–80 ml/min): 32 %; keskivaikea vajaatoiminta (CrCl 30–50 ml/min): 74 %; vaikea vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min, mutta potilas ei dialyysihoidossa): 72 %. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla aineenvaihduntaprofiili muuttuu ja aktiivisia metaboliitteja muodostuu enemmän.

Plasman edoksabaanipitoisuuden ja anti-FXa-aktiivisuuden välillä on lineaarinen riippuvuussuhde munuaistoiminnasta riippumatta. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien, peritoneaalidialyysihoidon saavien koehenkilöiden kokonaisaltistus oli 93 % suurempi kuin terveillä koehenkilöillä.

Populaatiofarmakokineettinen mallinnus osoittaa altistuksen noin kaksinkertaistuvan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCl 15–29 ml/min) sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaalia.

Alla olevassa taulukossa 14 on esitetty edoksabaanin anti-FXa-aktiivisuus CrCl-luokan mukaan kussakin käyttöaiheessa.

**Taulukko 14: Edoksabaanin anti-FXa-aktiiviteetti CrCl:n mukaan**

Edoksabaanin annos	CrCl (ml/min)	Edoksabaanin anti-FXa-aktiivisuus annoksen jälkeen (IU/ml) <sup>1</sup>	Edoksabaanin anti-FXa-aktiivisuus ennen annosta (IU/ml) <sup>2</sup>
--------------------	---------------	---	--

Mediaani [vaihteluvälillä 2,5–97,5 %]			
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy: ei-läppäperäinen eteisvärinä			
30 mg kerran vrk:ssa	≥ 30 – ≤ 50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg kerran vrk:ssa *	> 50 – ≤ 70	4,52 [0,38–7,64]	0,83 [0,16–2,61]
	> 70 – ≤ 90	4,12 [0,19–7,55]	0,68 [0,05–2,33]
	> 90 – ≤ 110	3,82 [0,36–7,39]	0,60 [0,14–3,57]
	> 110 – ≤ 130	3,16 [0,28–6,71]	0,41 [0,15–1,51]
	> 130	2,76 [0,12–6,10]	0,45 [0,00–3,10]
Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito sekä uusiutuvan syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian (laskimotromboembolian) ehkäisy			
30 mg kerran vrk:ssa	≥ 30 – ≤ 50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg kerran vrk:ssa *	> 50 – ≤ 70	3,42 [0,19–6,13]	0,34 [0,00–3,10]
	> 70 – ≤ 90	2,97 [0,24–5,82]	0,24 [0,00–1,77]
	> 90 – ≤ 110	2,82 [0,14–5,31]	0,20 [0,00–2,52]
	> 110 – ≤ 130	2,64 [0,13–5,57]	0,17 [0,00–1,86]
	> 130	2,39 [0,10–4,92]	0,13 [0,00–2,43]

\* Annoksen pienentäminen 30 mg:aan, kun potilaan paino on alhainen ≤ 60 kg, tai erityisten samanaikaisesti annettavien P-gp:n estäjien yhteydessä

<sup>1</sup> Annoksen jälkeinen aktiivisuus on yhdenmukainen C<sub>max</sub>-arvon kanssa (annoksen jälkeiset näytteet otettiin 1–3 tuntia edoksabaanin annon jälkeen)

<sup>2</sup> Annosta edeltävä aktiivisuus on yhdenmukainen C<sub>min</sub>-arvon kanssa

Vaikka edoksabaanihoito ei edellytä rutiininomaista tarkkailua, hyytymiseneston vaikutusta voidaan arvioida kalibroidulla kvantitatiivisella anti-FXa-analyysillä, joka saattaa olla hyödyllinen poikkeustapauksissa, joissa tieto edoksabaanialituksesta saattaa helpottaa kliinistä päätöksentekoa, esim. yliannostustapauksissa ja kiireellisissä leikkauksissa (ks. myös kohta 4.4).

Neljä tuntia kestänyt hemodialyysihoitokerta vähensi kokonaisaltistusta edoksabaanille alle 9 %:lla.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla oli samankaltainen kuin verrokkiryhmän terveillä koehenkilöillä. Edoksabaania ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

#### *Sukupuoli*

Kun ruumiinpaino oli otettu huomioon, sukupuolella ei ollut merkittävää kliinistä lisävaikutusta edoksabaanin farmakokinetiikkaan ei-läppäperäistä eteisvärinää koskevan faasin 3 tutkimuksen (ENGAGE AF-TIMI 48) populaatiofarmakokineettisessä analyysissä.

#### *Etninen alkuperä*

ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä huippu- ja kokonaisaltistus olivat samankaltaisia aasialaisilla ja ei-aasialaisilla potilailla.

### *Pediatriset potilaat*

Edoksabaanin farmakokinetiikkaa arvioitiin 208 pediatrisella koehenkilöllä kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE ja kerta-annoksen farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa koskeva tutkimus) käyttämällä populaatiofarmakokineettistä mallia. Populaatiofarmakokineettinen analyysi käsitti farmakokineettiset tiedot 141 pediatrisesta koehenkilöstä, jotka osallistuivat Hokusai VTE PEDIATRICS- ja ENNOBLE-ATE-tutkimuksiin. Pediatristen koehenkilöiden edoksabaanialtistus oli enimmäkseen aikuisilla potilailla havaitulla altistusalueella, mutta 12 – < 18 vuoden ikäisillä nuorilla se oli 20–30 % pienempi verrattuna 60 mg:n edoksabaanitabelleja saaneisiin aikuisiin. Hokusai VTE PEDIATRICS- ja ENNOBLE-ATE-tutkimuksissa edoksabaanialtistuksen aallonpohjan havaittu geometrinen keskiarvo pediatrisilla potilailla oli 7,8 ng/ml 0 – < 6 kuukauden ikäisillä koehenkilöillä (N = 9), 8,6 ng/ml 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäisillä koehenkilöillä (N = 19), 7,4 ng/ml 2 – < 6 vuoden ikäisillä koehenkilöillä (N = 36), 13,7 ng/ml 6 – < 12 vuoden ikäisillä koehenkilöillä (N = 38) ja 10,8 ng/ml 12 – < 18 vuoden ikäisillä koehenkilöillä (N = 39).

### *Ruumiinpaino*

Ei-läppäperäistä eteisvärinää koskevan ENGAGE AF-TIMI 48 -tutkimuksen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä potilailla, joiden ruumiinpaino vastasi pienen ruumiinpainon mediaania (55 kg), oli 40 % suurempi  $C_{max}$ -arvo ja 13 % suurempi AUC-arvo kuin potilailla, joiden ruumiinpaino vastasi suuren ruumiinpainon mediaania (84 kg). Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa (sekä ei-läppäperäisen eteisvärinän että laskimotromboemolian käyttöaiheet) potilaat, joiden ruumiinpaino oli  $\leq 60$  kg, saivat 50 %:lla pienennettyä edoksabaaniannosta. Teho näillä potilailla oli samankaltainen kuin varfariinia saaneilla potilailla, ja verenvuotoa esiintyi vähemmän kuin varfariinia saaneilla.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

PT, INR, aPTT ja anti-FXa -aktiivisuus korreloivat lineaarisesti edoksabaanin pitoisuuden kanssa aikuisilla. Lineaarinen riippuvuussuhde anti-FXa-aktiivisuuden ja plasman edoksabaanipitoisuuden välillä havaittiin myös 0–18-vuotiailla pediatrisilla potilailla. Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet olivat yleisesti ottaen samankaltaisia 0–18-vuotiaiden pediatristen ja aikuisten laskimotromboemoliapotilaiden välillä. Vaihtelu farmakodynamiikassa kuitenkin vaikeutti huomattavasti tämän suhteen arvioimista.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja fototoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

### Lisääntymistoksisuus

Edoksabaani aiheutti suurilla annoksilla emättimen verenvuotoa rotilla ja kaneilla, mutta ei vaikuttanut rottien lisääntymiseen.

Vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen ei havaittu rotilla.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa kaniin sappirakon poikkeamat lisääntyivät 200 mg/kg:n annoksella, joka on noin 65 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos (MRHD) 60 mg/vrk kehon kokonaispinta-alan perusteella ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Implantaation jälkeiset keskenmenot lisääntyivät rotilla 300 mg/kg/vrk:n annoksella (noin 49 kertaa MRHD) ja kaneilla 200 mg/kg/vrk:n annoksella (noin 65 kertaa MRHD).

Edoksabaania erittyi imettävien rottien rintamaitoon.

### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine edoksabaanitosilaattimonohydraatti hajoaa hitaasti luonnossa (ohjeet hävittämiselle, ks. kohta 6.6).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Hydroksiopropyyliselluloosa (E463)

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti (E470b)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kroskarmelloosinatrium (E468)

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi tyyppi 2910, 6.0 mPas (E464)

Makrogoli

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553b)

#### *Edoxaban Sandoz 15 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

#### *Edoxaban Sandoz 30 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Punainen rautaoksidi (E172)

#### *Edoxaban Sandoz 60 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Keltainen rautaoksidi (E172)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Edoxaban Sandoz kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla PVC/Alumiiniläpipainopakkauksissa, PVC/Alumiini perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa tai HDPE purkeissa, joissa on polypropyleeninen lapsiturvallinen kierrekorkki.

#### Läpipainopakkausten pakkauskoot:

*15 mg*

10 ja 14 kalvopäällysteistä tablettia kotelossa.

10x1, 28x1 ja 98x1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa kotelossa.

*30 ja 60 mg*

10, 14, 28, 30, 50, 84, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia kotelossa.

10x1, 28x1 ja 98x1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa kotelossa.



Läpipainopakkauksissa voi olla kalenteripäivät painettuna tai ei.

Purkkien pakkauskoot:

100, 120 ja 250 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vaihtoehtoisesti Edoxaban Sandoz -tabletit voidaan murskata ja suspendoida pieneen määrään vettä (60 mL) ja antaa heti nenä-mahaletkun tai suoraan mahaan asetettavan ruokintaletkun (valmistettu silikonista, PVC- tai PU-materiaalista (joissa mitta  $\geq$  8 FR ja pituus enintään 125 cm)) kautta, joka on sen jälkeen huuhdeltava vedellä (60 mL) (ks. kohta 5.2). Murskatut Edoxaban Sandoz -tabletit tulee antaa 4 tunnin kuluessa valmistelusta. Jos liousta ei käytetä, ravista ennen antamista.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

15 mg: 42794  
30 mg: 42795  
60 mg: 42796

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.12.2024

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Edoxaban Sandoz 15 mg filmdragerade tabletter  
Edoxaban Sandoz 30 mg filmdragerade tabletter  
Edoxaban Sandoz 60 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*Edoxaban Sandoz 15 mg filmdragerade tabletter*

Varje filmdragerad tablett innehåller 20,206 mg edoxabantosilatmonohydrat, motsvarande 15 mg edoxaban.

*Edoxaban Sandoz 30 mg filmdragerade tabletter*

Varje filmdragerad tablett innehåller 40,412 mg edoxabantosilatmonohydrat, motsvarande 30 mg edoxaban.

*Edoxaban Sandoz 60 mg filmdragerade tabletter*

Varje filmdragerad tablett innehåller 80,824 mg edoxabantosilatmonohydrat, motsvarande 60 mg edoxaban.

### Hjälpämne med känd effekt

*Edoxaban Sandoz 15 mg filmdragerade tabletter*

Varje filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 46,7 mg laktos.

*Edoxaban Sandoz 30 mg filmdragerade tabletter*

Varje filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 93,5 mg laktos.

*Edoxaban Sandoz 60 mg filmdragerade tabletter*

Varje filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 186,9 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

*Edoxaban Sandoz 15 mg filmdragerade tabletter*

Ljusorange, rund (6,7 mm i diameter), bikonvex, filmdragerad tablett som är märkt med "EX 15" på ena sidan.

*Edoxaban Sandoz 30 mg filmdragerade tabletter*

Ljusröd, rund (8,5 mm i diameter), bikonvex, filmdragerad tablett som är märkt med "EX 30" på ena sidan.

*Edoxaban Sandoz 60 mg filmdragerade tabletter*

Ljulgul, rund (10,6 mm i diameter), bikonvex, filmdragerad tablett som är märkt med "EX 60" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

Edoxaban Sandoz är avsett för behandling av djup ventrombos (DVT) och lungembolism (LE), samt för profylax av recidiverande DVT och LE hos vuxna (se avsnitt 4.4 för hemodynamiskt instabila patienter med LE).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

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

Rekommenderad dos är 60 mg edoxaban en gång dagligen. Långtidsbehandling med edoxaban hos patienter med NVAF rekommenderas.

#### *Behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE)*

Rekommenderad dos är 60 mg edoxaban en gång dagligen efter initial användning av parenteralt antikoagulans i minst 5 dagar (se avsnitt 5.1). Edoxaban och initialt parenteralt antikoagulans ska inte administreras samtidigt.

Behandlingstiden vid behandling av DVT och LE (venös tromboembolism, [VTE]), samt profylax av recidiverande VTE, ska anpassas individuellt efter att nytta med behandlingen har vägts omsorgsfullt mot blödningsrisken (se avsnitt 4.4). Kort behandlingstid (minst 3 månader) bör baseras på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången operation, trauma, immobilisering) och längre behandlingstid bör baseras på permanenta riskfaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

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

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

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

Kortfattad doseringsguide		
Rekommenderad dos		60 mg edoxaban en gång dagligen
Dosrekommendation för patienter med en eller flera av följande kliniska faktorer:		
Nedsatt njurfunktion	<i>Måttligt eller svårt (CrCl 15-50 ml/min)</i>	30 mg edoxaban en gång dagligen
Låg kroppsvikt	$\leq 60$ kg	
P-gp-hämmare	<i>Ciklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol</i>	

#### *Missad dos*

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

#### *Byte till och från edoxaban*

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

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

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

Edoxaban	VKA	<p>Det finns risk för otillräcklig antikoagulation under övergången från edoxaban till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation bör säkerställas under varje övergång till alternativt antikoagulans.</p> <p><i>Oralt alternativ:</i> till patienter som för närvarande får en dos på 60 mg ges en dos av edoxaban på 30 mg en gång dagligen tillsammans med en lämplig VKA-dos.</p> <p>Till patienter som för närvarande får en dos på 30 mg (för en eller flera av följande kliniska faktorer: måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (CrCl 15-50 ml/min), låg kroppsvikt eller användning tillsammans med vissa P-gp-hämmare) ges en dos av edoxaban på 15 mg en gång dagligen tillsammans med en lämplig VKA-dos.</p> <p>Patienter ska inte ta en bolusdos av VKA. För att snabbt uppnå en stabil INR på 2 till 3 rekommenderas att hänsyn tas till underhållsdosen av VKA och om patienten tidigare tagit en VKA eller att en giltig INR-driven behandlingsalgoritm med VKA används i enlighet med lokal praxis.</p> <p>När en INR på <math>\geq 2,0</math> har uppnåtts, ska behandling med edoxaban avbrytas. De flesta patienter (85 %) bör kunna uppnå en INR på <math>\geq 2,0</math> inom 14 dagar med samtidig administrering av edoxaban och VKA. Efter 14 dagar rekommenderas att administreringen av edoxaban avbryts och VKA fortsätter att titreras för att uppnå en INR mellan 2 och 3.</p> <p>Under de första 14 dagarna med samtidig behandling rekommenderas att INR mäts minst 3 gånger precis före intag av den dagliga dosen av edoxaban för att minimera påverkan av edoxaban på INR-mätningar. Samtidig behandling med edoxaban och VKA kan öka INR efter edoxabandosen med upp till 46 %.</p> <p><i>Parenteralt alternativ:</i> avbryt behandlingen med edoxaban och ge parenteralt antikoagulans och VKA vid tidpunkten för nästa planerade dos av edoxaban. När en stabil INR på <math>\geq 2,0</math> uppnåtts, ska behandlingen med parenteralt antikoagulans avbrytas och behandling med VKA fortsätta.</p>
<b>Byte från edoxaban</b>		
<b>Från</b>	<b>Till</b>	<b>Rekommendation</b>

Edoxaban	Andra orala antikoagulantia än VKA	Avbryt behandling med edoxaban och påbörja behandling med icke-VKA-antikoagulantia vid tidpunkten för nästa planerade dos av edoxaban.
Edoxaban	Parenterala antikoagulantia	Dessa läkemedel ska inte ges samtidigt. Avbryt behandling med edoxaban och påbörja behandling med parenteralt antikoagulantia vid tidpunkten för nästa planerade dos av edoxaban.

### Särskilda populationer

#### *Äldre population*

Inga dosjusteringar behövs (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Njurfunktionen bör bedömas hos alla patienter genom att man beräknar CrCl innan behandling med edoxaban påbörjas för att utesluta patienter med terminal njursjukdom (dvs. CrCl < 15 ml/min), för att använda korrekt dos av edoxaban hos patienter med CrCl 15–50 ml/min (30 mg en gång dagligen), hos patienter med CrCl > 50 ml/min (60 mg en gång dagligen) och vid övervägande av användning av edoxaban hos patienter med ökad CrCl (se avsnitt 4.4).

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

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

- För kreatinin i µmol/l:

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

- För kreatinin i mg/dl:

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

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

Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (CrCl > 50–80 ml/min) är rekommenderad dos 60 mg edoxaban en gång dagligen.

Hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (CrCl > 15–50 ml/min) är rekommenderad dos 30 mg edoxaban en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Hos patienter med terminal njursjukdom (ESRD) (CrCl < 15 ml/min) eller patienter som får dialys rekommenderas inte användning av edoxaban (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Edoxaban är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte edoxaban (se avsnitt 4.4 och 5.2). Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion är rekommenderad dos 60 mg edoxaban en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Edoxaban bör användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Patienter med förhöjda leverenzymvärden (alaninaminotransferas [ALAT] eller aspartattransaminas [ASAT] >2 x övre normalgränsen [ULN]) eller totalt bilirubin  $\geq 1,5$  x ULN exkluderades i kliniska studier. Därför bör edoxaban användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2). Innan behandling med edoxaban påbörjas ska leverfunktionstester utföras.

#### *Kroppsvikt*

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

#### *Kön*

Inga dosjusteringar behövs (se avsnitt 5.2).

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

Hos patienter som samtidigt tar Edoxaban Sandoz och följande P-gp-hämmare: ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol, är rekommenderad dos 30 mg Edoxaban Sandoz en gång dagligen (se avsnitt 4.5). Ingen dosreduktion behövs vid samtidig användning av amiodaron, kinidin eller verapamil (se avsnitt 4.5). Användning av Edoxaban Sandoz tillsammans med andra P-gp-hämmare inklusive HIV-proteashämmare har inte studerats.

#### *Patienter som genomgår elkonvertering*

Behandling med Edoxaban Sandoz kan påbörjas eller fortsättas hos patienter som kan behöva elkonvertering. För TEE-ledd (transesofagealt ekokardiogram) elkonvertering hos patienter som inte tidigare har behandlats med antikoagulantia ska behandling med Edoxaban Sandoz inledas minst **2 timmar** före elkonvertering för att säkerställa adekvat antikoagulation (se avsnitt 5.1 och 5.2). Elkonvertering ska utföras senast 12 timmar efter dosen med Edoxaban Sandoz på behandlingsdagen. **För alla patienter som genomgår elkonvertering:** innan elkonvertering ska man kontrollera att patienten har tagit Edoxaban Sandoz enligt ordination. Beslut om inledande och varaktighet av behandlingen ska följa etablerade riktlinjer för behandling med antikoagulantia hos patienter som genomgår elkonvertering.

#### *Pediatrisk population*

Edoxaban rekommenderas inte för användning till barn och ungdomar från födseln upp till 18 års ålder med bekräftad VTE-händelse (LE och/eller DVT) eftersom effekten inte har fastställts. Tillgängliga data för VTE-patienter beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

#### Administreringsätt

För oral användning.

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

Om patienten inte kan svälja hela tabletter kan Edoxaban Sandoz -tablettorna krossas och blandas med vatten eller äppelmos och tas peroralt omedelbart (se avsnitt 5.2).

Alternativt kan Edoxaban Sandoz-tablettorna krossas och blandas upp med en liten mängd vatten och därefter omedelbart ges via nasogastrisk sond eller gastrisk näringssond, som därefter ska spolas igenom med vatten (se avsnitt 5.2). Krossade Edoxaban Sandoz-tabletter är stabila i vatten och äppelmos i upp till 4 timmar.

För ytterligare information om administrering genom magsond, se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kliniskt signifikant, aktiv blödning.

Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk.

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

Okontrollerad svår hypertoni.

Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. UFH, LMWH (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinux etc.), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, rivaroxaban, apixaban etc.), förutom vid byte av oral antikoagulationsbehandling under speciella omständigheter (se avsnitt 4.2) eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

Graviditet eller amning (se avsnitt 4.6).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Edoxaban 15 mg är inte indicerat som monoterapi, eftersom det kan resultera i minskad effekt. Det är endast indicerat vid byte från edoxaban 30 mg (patienter med en eller flera kliniska faktorer för ökad exponering; se tabell 1) till VKA, tillsammans med en lämplig VKA-dos (se tabell 2, avsnitt 4.2).

##### Blödningsrisk

Edoxaban ökar risken för blödning och kan orsaka allvarlig, potentiellt dödlig blödning. Edoxaban, liksom andra antikoagulantia, bör användas med försiktighet hos patienter med ökad blödningsrisk. Administrering av edoxaban bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.8 och 4.9).

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

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8). En oförklarlig sänkning av hemoglobinvärdet eller blodtrycket bör föranleda sökning efter ett blödningsställe.

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

Det finns inget specifikt medel för reversering av antikoagulationseffekten för edoxaban (se avsnitt 4.9).

Hemodialys bidrar inte signifikant till elimineringen av edoxaban (se avsnitt 5.2).

##### Äldre

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

##### Nedsatt njurfunktion

Arean under kurvan (AUC) i plasma hos försökspersoner med lätt ( $\text{CrCl} > 50\text{-}80$  ml/min), måttligt ( $\text{CrCl} 30\text{-}50$  ml/min) och svårt ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min, men genomgår inte dialys) nedsatt njurfunktion ökade med 32 %, 74 % respektive 72 % i förhållande till försökspersoner med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2 beträffande dosreduktion).



Hos patienter med terminal njursjukdom eller patienter som får dialys rekommenderas inte Edoxaban Sandoz (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### *Njurfunktion vid NVAF*

En tendens till minskad effekt med ökad CrCl observerades för edoxaban jämfört med välskött warfarinbehandling (se avsnitt 5.1 för ENGAGE AF-TIMI 48 och ytterligare data från E314 och ETNA-AF).

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

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

#### Nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

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

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

Vid beslut om huruvida en åtgärd ska skjutas upp till 24 timmar efter sista dosen av edoxaban, ska den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp. Edoxaban bör återinsättas efter kirurgi eller andra åtgärder så snart adekvat hemostas har uppnåtts, med beaktande av att tiden tills den terapeutiska antikoagulationseffekten av edoxaban sätter in är 1-2 timmar. Om orala läkemedel inte kan tas under eller efter kirurgiska ingrepp, överväg att ge ett parenteralt antikoagulant och byt därefter till edoxaban en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

#### Interaktion med andra läkemedel som påverkar hemostas

Samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostas kan öka risken för blödning. Dessa omfattar ASA, trombocytagerationshämmare (P2Y<sub>12</sub>-receptorhämmare), andra antitrombotiska medel, fibrinolytisk behandling, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), och kronisk behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) (se avsnitt 4.5).

#### Hjärtklaffprotes och måttlig till svår mitralisstenos

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

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

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

#### Patienter med en aktiv cancer

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

#### Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

#### Laboratorieparametrar för koagulation

Även om behandling med edoxaban inte kräver rutinmässig kontroll, kan effekten på antikoagulation beräknas med ett kalibrerat kvantitativt anti-faktor Xa (anti-FXa)-test som kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut i speciella situationer som t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se även avsnitt 5.2).

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

#### Edoxaban Sandoz innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### Edoxaban Sandoz innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt"

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

#### P-gp-hämmare

Edoxaban är substrat för effluxtransportören P-gp. I farmakokinetiska (PK) studier resulterade samtidig administrering av edoxaban och P-gp-hämmarna ciklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol, kinidin eller verapamil i ökade plasmakoncentrationer av edoxaban. Samtidig användning av edoxaban och ciklosporin, dronedaron, erytromycin eller ketokonazol kräver dosreduktion till 30 mg en gång dagligen. Samtidig användning av edoxaban och kinidin, verapamil eller amiodaron kräver ingen dosreduktion baserat på kliniska data (se avsnitt 4.2). Användning av edoxaban tillsammans med andra P-gp-hämmare inklusive humant immunbristvirus (HIV)-proteashämmare har inte studerats.

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

- *ciklosporin*: samtidig administrering av en engångsdos av ciklosporin på 500 mg och en

engångsdos av edoxaban på 60 mg ökade AUC och maximal serumkoncentration ( $C_{\max}$ ) för edoxaban med 73 % respektive 74 %.

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

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

- *kinidin*: kinidin 300 mg en gång dagligen dag 1 och 4 och tre gånger dagligen dag 2 och 3, och en samtidig engångsdos av edoxaban på 60 mg dag 3, ökade AUC för edoxaban under 24 timmar med 77 % respektive  $C_{\max}$  med 85 %.
- *verapamil*: verapamil 240 mg en gång dagligen i 11 dagar och en samtidig engångsdos av edoxaban på 60 mg dag 10 ökade AUC och  $C_{\max}$  för edoxaban med cirka 53 %.
- *amiodaron*: samtidig administrering av amiodaron 400 mg en gång dagligen med edoxaban 60 mg en gång dagligen ökade AUC med 40 % och  $C_{\max}$  med 66 %. Detta ansågs inte vara kliniskt signifikant. I studien ENGAGE AF-TIMI 48 av NVAF var effekt- och säkerhetsresultaten likartade hos försökspersoner med och utan samtidig användning av amiodaron.
- *klaritromycin*: klaritromycin (500 mg två gånger dagligen) i 10 dagar med en enda samtidig dos av edoxaban 60 mg dag 9 ökade edoxabans AUC och  $C_{\max}$  med cirka 53 % respektive 27 %.

#### P-gp-inducerare

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

#### P-gp-substrat

##### *Digoxin*

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

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

##### *Antikoagulantia*

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

##### *ASA*

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

I kliniska studier tilläts samtidig användning av ASA (låg dos  $\leq 100$  mg/dag), andra trombocytaggregationshämmare och tienopyridiner, och resulterade i ungefär en fördubbling av större blödningar jämfört med utan samtidig användning, om än i en liknande utsträckning i edoxaban- och warfaringrupperna (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av låg dos av ASA ( $\leq 100$  mg) påverkade inte den maximala eller totala exponeringen för edoxaban varken efter en engångsdos eller vid jämvikt.

Edoxaban kan administreras samtidigt som låg dos av ASA ( $\leq 100$  mg/dag).

#### *Trombocyttaggregationshämmare*

I studien ENGAGE AF-TIMI 48 tilläts samtidig användning av tienopyridiner (t.ex. klopidogrel) som monoterapi och resulterade i ökade kliniskt relevanta blödningar, även om blödningsrisken var lägre med edoxaban jämfört med warfarin (se avsnitt 4.4).

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

#### *NSAID*

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

#### *SSRI/SNRI*

Liksom med andra antikoagulantia kan risken för blödningar vara förhöjd hos patienter som samtidigt använder SSRI eller SNRI på grund av deras rapporterade effekt på trombocyterna (se avsnitt 4.4).

#### Effekt av edoxaban på andra läkemedel

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

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Kvinnor i fertil ålder

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

### Graviditet

Säkerhet och effekt för edoxaban har inte fastställts hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av den potentiella reproduktionstoxiciteten, den inneboende risken för blödning och evidens för att edoxaban passerar placenta, är Edoxaban Sandoz kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

### Amning

Säkerhet och effekt för edoxaban har inte fastställts hos ammande kvinnor. Uppgifter från djur indikerar att edoxaban utsöndras i modersmjölk. Edoxaban Sandoz är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller sätta ut/avstå från behandling.

### Fertilitet

Inga specifika studier med edoxaban har genomförts på människa för att utvärdera effekter på fertilitet. I en studie på fertilitet hos han- och honråttor sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för edoxaban baseras på två fas 3-studier (21 105 patienter med NVAF och 8 292 patienter med VTE [DVT och LE]) och från erfarenheter efter godkännandet för försäljning. De vanligast rapporterade biverkningarna i samband med edoxabanbehandling är epistaxis (7,7 %), hematuri (6,9 %) och anemi (5,3 %).

Blödningar kan förekomma på alla ställen och kan vara svåra och till och med fatala (se avsnitt 4.4).

##### Tabell över biverkningar

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

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

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Anemi	Vanliga
Trombocytopeni	Mindre vanliga
<b>Immunsystemet</b>	
Överkänslighet	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Sällsynta
Allergiskt ödem	Sällsynta
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Yrsel	Vanliga
Huvudvärk	Vanliga
Intrakraniell blödning (ICH)	Mindre vanliga
Subaraknoidal blödning	Sällsynta
<b>Ögon</b>	
Konjunktival/skleral blödning	Mindre vanliga
Intraokulär blödning	Mindre vanliga
<b>Hjärtat</b>	
Perikardiell blödning	Sällsynta
<b>Blodkärl</b>	
Annan blödning	Mindre vanliga
<b>Organsystem</b>	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	

Epistaxis	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>	
Buksmärta	Vanliga
Nedre gastrointestinal blödning	Vanliga
Övre gastrointestinal blödning	Vanliga
Oral/faryngeal blödning	Vanliga
Illamående	Vanliga
Retroperitoneal blödning	Sällsynta
<b>Lever och gallvägar</b>	
Förhöjt bilirubin i blod	Vanliga
Förhöjt gammaglutamyltransferas	Vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod	Mindre vanliga
Förhöjda transaminaser	Mindre vanliga
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mjukdelsblödning i hud	Vanliga
Utslag	Vanliga
Klåda	Vanliga
Urtikaria	Mindre vanliga
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Intramuskulär blödning (inget kompartmentsyndrom)	Sällsynta
Intraartikulär blödning	Sällsynta
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Makroskopisk hematuri/uretral blödning	Vanliga
Antikoagulansrelaterad nefropati	Ingen känd frekvens
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vaginal blödning <sup>1</sup>	Vanliga
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>	
Blödning på punktionsställe	Vanliga
<b>Undersökningar och provtagningar</b>	
Onormalt leverfunktionstest	Vanliga
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Blödning i operationsområdet	Mindre vanliga
Subduralblödning	Sällsynta
Blödning orsakad av åtgärd	Sällsynta

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

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Hemorragisk anemi*

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av edoxaban medföra en

ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (t.ex. epistaxis, gastrointestinal- och urogenitalblödningar) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med edoxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock.

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

### Pediatrisk population

Säkerheten för edoxaban utvärderades i två fas 3-studier (Hokusai VTE PEDIATRICS och ENNOBLE-ATE) hos pediatrika patienter från födseln och upp till 18 års ålder som hade VTE (286 patienter, 145 patienter behandlade med edoxaban) och hjärtsjukdomar med risk för trombotiska händelser (167 patienter, 109 patienter behandlade med edoxaban). Sammantaget var säkerhetsprofilen för barn likartad den som observerades hos vuxna patienter (se tabell 3). Totalt 16,6 % av de pediatrika patienterna som behandlades med edoxaban för VTE fick biverkningar.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

## **4.9 Överdoser**

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

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

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

### Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får edoxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Edoxaban har en halveringstid på cirka 10-14 timmar (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symptomatisk behandling kan ges efter behov, såsom mekanisk kompression (t.ex. för svår epistaxis), kirurgisk hemostas med procedurer för blödningskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopatin) eller trombocyter.

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

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

Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar.

Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos edoxaban.

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antikoagulantia, direktverkande faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF03

#### Verkningsmekanism

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

#### Farmakodynamisk effekt

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

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

Baserat på dessa data kan den första dosen av edoxaban sättas in vid tidpunkten för nästa planerade dos av tidigare antikoagulantia vid byte från dessa antikoagulantia till edoxaban (se avsnitt 4.2).

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Förebyggande av stroke och systemisk embolism*

Edoxabans kliniska program för förmaksflimmer utformades för att visa effekt och säkerhet för två



dosgrupper av edoxaban jämfört med warfarin vid förebyggande av stroke och systemisk embolism hos försökspersoner med NVAF och måttlig till hög risk för stroke och systemiska emboliska händelser (SEE).

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

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

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

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

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

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

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

n (%/år) <sup>a</sup>	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95 % KI)	0,62 (0,26; 1,50)	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Förkortningar: CrCl = kreatininclearance; N = antal försökspersoner i mITT-population total

studieperiod; mITT = modifierad intent-to-treat; n = antal patienter i undergrupp; HR = riskkvot jämfört med warfarin; KI = konfidensintervall.

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

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

Överlägsenhetstester genomfördes på ITT under hela studieperioden.

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

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

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

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

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

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

Det primära säkerhetsmåttet var större blödning.

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

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

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

	<b>Edoxaban 60 mg (30 mg reducerad dos) (N=7 012)</b>	<b>Warfarin (N=7 012)</b>
<b>Större blödning</b>		
n	418	524
Händelsefrekvens (%/år) <sup>a</sup>	2,75	3,43
HR (95 % KI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-värde	0,0009	
<b>ICH<sup>b</sup></b>		
n	61	132
Händelsefrekvens (%/år) <sup>a</sup>	0,39	0,85
HR (95 % KI)	0,47 (0,34; 0,63)	
<b>Fatal blödning</b>		

n	32	59
Händelsefrekvens (%/år) <sup>a</sup>	0,21	0,38
HR (95 % KI)	0,55 (0,36; 0,84)	
<b>CRNM blödning</b>		
n	1 214	1 396
Händelsefrekvens (%/år) <sup>a</sup>	8,67	10,15
HR (95 % KI)	0,86 (0,80; 0,93)	
<b>Någon bekräftad blödning<sup>c</sup></b>		
n	1 865	2 114
Händelsefrekvens (%/år) <sup>a</sup>	14,15	16,40
HR (95 % KI)	0,87 (0,82; 0,92)	

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

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

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

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

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

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

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

CrCl- undergrupp (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N=7 012)			Warfarin (N=7 012)			HR (95 % KI)
	n	Antal händelser	Händelse- frekvens (%/år)	n	Antal händelser	Händelse- frekvens (%/år)	
≥ 30 till ≤ 50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 till ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 till ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 till ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 till ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44; 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29; 1,15)

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

CrCl- undergrupp (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N=7 012)			Warfarin (N=7 012)			HR (95 % KI)
	n	Antal händelser	Händelse- frekvens (%/år)	n	Antal händelser	Händelse- frekvens (%/år)	

≥ 30 till ≤ 50	1 302	9	0,36	1 305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 till ≤ 70	2 093	8	0,18	2 106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 till ≤ 90	1 661	10	0,26	1 703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 till ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 till ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I den pivotala studien Hokusai-VTE randomiserades 8 292 försökspersoner till att få initial heparinbehandling (enoxaparin eller ofraktionerat heparin) följt av edoxaban 60 mg en gång dagligen eller jämförelseläkemedlet. I jämförelsearmen fick försökspersonerna initial heparinbehandling

samtidigt med warfarin, titrerat till en mål-INR på 2,0 till 3,0, följd av enbart heparin. Behandlingsdurationen var mellan 3 månader och 12 månader och bestämdes av prövaren baserat på patientens kliniska karakteristika.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

För de försökspersoner som fick dosen reducerad till 30 mg (huvudsakligen låg kroppsvikt eller

nedsatt njurfunktion) fick 15 (2,1 %) edoxaban- och 22 (3,1 %) warfarinbehandlade försökspersoner återkommande VTE [HR (95 % KI): 0,69 (0,36; 1,34)].

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

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

I en förspecificerad undergruppsanalys av försökspersoner med LE identifierades 447 (30,6 %) och 483 (32,2 %) edoxaban- respektive warfarinbehandlade försökspersoner ha LE och N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid (NT-proBNP)  $\geq 500$  pg/ml. Primära effektresultat förekom hos 14 (3,1 %) och 30 (6,2 %) edoxaban- respektive warfarinbehandlade försökspersoner [HR (95 % KI): 0,50 (0,26; 0,94)]. Effektresultaten för förspecificerade större undergrupper (med dosreduktion efter behov) omfattande ålder, kroppsvikt, kön och status för njurfunktion överensstämde med de primära effektresultaten för hela den population som studerades i prövningen.

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

Tabell 11 sammanfattar fastställda blödningshändelser för säkerhetsanalysserien under perioden med behandling. Det förekom en signifikant riskreduktion i edoxabangruppen jämfört med warfarin när det gällde det primära säkerhetsmåttet kliniskt relevant blödning, ett sammansatt effektmått bestående av större blödning eller kliniskt relevant icke-större (CRNM) blödning, som förekom hos 349 av 4 118 försökspersoner (8,5 %) i edoxabangruppen och hos 423 av 4 122 försökspersoner (10,3 %) i warfaringruppen [HR (95 % KI): 0,81 (0,71; 0,94);  $p=0,004$  för överlägsenhet].

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

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

Förkortningar: ICH = intrakraniell blödning, HR = riskkvot jämfört med warfarin;

KI = konfidensintervall; N = antal försökspersoner i säkerhetspopulation; n = antal händelser;

CRNM = kliniskt relevant icke-större

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

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

I undergruppsanalyserna av försökspersoner som dosreducerades till 30 mg i studien Hokusai-VTE vid

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

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

#### *Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos NVAF-patienter med hög CrCl (CrCl > 100 ml/min)*

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

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

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

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

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

Grundat på samtliga data från ENGAGE AF, E314 och ETNA-AF, förväntas patienter med NVAF och hög CrCl som behandlas med edoxaban 60 mg ha en årlig frekvens ischemisk stroke/systemisk embolism på  $\leq 1$  %. En ökning av dosen till över 60 mg hos NVAF-patienter med hög CrCl (> 100 ml/min) förväntas inte ge ytterligare skydd mot stroke och kan leda till ökade biverkningar. Därför rekommenderas edoxaban 60 mg en gång dagligen till dessa patienter, efter noggrann utvärdering av den individuella risken för tromboembolism och blödning (se avsnitt 4.4).

#### *Patienter som genomgår elkonvertering*

En öppen, prospektiv, randomiserad multicenterstudie med blindad effektmåttutvärdering (ENSURE-AF) utfördes, i vilken 2 199 försökspersoner (behandlingsnaiva och tidigare behandlade med orala antikoagulantia) med NVAF som planerats för elkonvertering randomiserades för att jämföra edoxaban 60 mg en gång dagligen med enoxaparin/warfarin för att bibehålla ett terapeutiskt INR-värde på 2,0–3,0 (randomiserade 1:1), medel-TTR på warfarin var 70,8 %. Totalt 2 149 försökspersoner behandlades med antingen edoxaban (N = 1 067) eller enoxaparin/warfarin (N = 1 082). Försökspersonerna i behandlingsgruppen med edoxaban fick 30 mg en gång dagligen om en eller fler av följande kliniska faktorer förelåg: måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–50 ml/min), låg kroppsvikt ( $\leq 60$  kg) eller samtidig användning av specifika P-gp-hämmare. Majoriteten av



försökspersonerna i edoxaban- och warfaringrupperna fick genomgå elkonvertering (83,7 % respektive 78,9 %) eller konverterade spontant (6,6 % respektive 8,6 %). TEE-ledd (inom 3 dagar efter påbörjad behandling) eller konventionell elkonvertering (minst 21 dagars tidigare behandling) användes. Försökspersonerna kvarstod på behandling i 28 dagar efter elkonverteringen.

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

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

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

### Pediatrik population

Säkerheten, effekten, farmakokinetiken och farmakodynamiken för edoxaban utvärderades i två fas 3-studier, Hokusai VTE PEDIATRICS och ENNOBLE-ATE, hos pediatrika försökspersoner från födseln upp till 18 års ålder som hade VTE och kardiovaskulära sjukdomar med risk för trombotiska händelser (se avsnitt 4.2). Den pivotala pediatrika studien Hokusai VTE PEDIATRICS beskrivs nedan.

Den pivotala studien (Hokusai VTE PEDIATRICS) var en öppen, randomiserad, multicenterbaserad, kontrollerad fas 3-studie för att utvärdera farmakokinetiken och farmakodynamiken för edoxaban och jämföra effekten och säkerheten för edoxaban med standardbehandling (kontrollgrupp) med antikoagulantia hos pediatrika försökspersoner från födseln och upp till 18 års ålder som hade bekräftad venös tromboembolism (VTE).

Det primära effektmåttet var det sammansatta effektmåttet för symtomatisk återkommande venös tromboembolism, dödsfall till följd av VTE, och ingen förändring eller utökning av trombotisk belastning under den första 3-månadersperioden (avsedd behandlingstid var 6 till 12 veckor för pediatrika patienter från födseln upp till 6 månaders ålder).

Edoxabandoserna som testades i Hokusai VTE PEDIATRICS fastställdes utifrån ålder och vikt. Dosreduktioner rekommenderades baserat på kliniska faktorer, inklusive njurfunktion och samtidig användning av P-gp-hämmare (tabell 12).

**Tabell 12: Edoxabandos som testades i studien Hokusai VTE PEDIATRICS**

Ålder vid datum för samtycke	Kroppsvikt	Dos (tablett) <sup>a</sup>	Dos (suspension) <sup>a</sup>	Dosreduktion <sup>b</sup>
12 till < 18 år	≥ 60 kg	60 mg	Ej tillämplig	45 mg
	≥ 30 och < 60 kg	45 mg	Ej tillämplig	30 mg
	< 5:e percentilen för ålder	30 mg	Ej tillämplig	Ej tillämplig
6 till < 12 år	<60 kg; dosering baserad på mg/kg	Ej tillämplig	1,2 mg/kg (maximalt 45 mg)	0,8 mg/kg (maximalt 45 mg)
2 till < 6 år	Dosering baserad på mg/kg	Ej tillämplig	1,4 mg/kg (maximalt 45 mg)	0,7 mg/kg (maximalt 24 mg)
6 månader till < 2 år	Dosering baserad på mg/kg	Ej tillämplig	1,5 mg/kg (maximalt 45 mg)	0,75 mg/kg (maximalt 24 mg)

> 28 dagar till < 6 månader	Dosering baserad på mg/kg	Ej tillämplig	0,8 mg/kg (maximalt 12 mg)	0,4 mg/kg (maximalt 6 mg)
Födelse (38 graviditetsveckor) till ≤ 28 dagar	Dosering baserad på mg/kg	Ej tillämplig	0,4 mg/kg (maximalt 6 mg)	0,4 mg/kg (maximalt 6 mg)

<sup>a</sup> Försökspersonerna instruerades att ta edoxaban (tabletter eller granulat) oralt en gång dagligen, vid samma tid varje dag, med eller utan mat. Tabletterna skulle sväljas med ett glas vatten.

<sup>b</sup> baserat på kliniska faktorer, inklusive njurfunktion (måttligt till svårt nedsatt njurfunktion med en uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) på 10–20, 20–35, 30–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> för försökspersoner i åldern > 4 och ≤ 8 veckor, > 8 veckor och ≤ 2 år, > 2 och ≤ 12 år; eGFR 35–55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> för pojkar > 12 och < 18 år; och eGFR 30–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> för flickor > 12 och < 18 år) och samtidig användning av P-gp-hämmare (t.ex. ciklosporin, dronedaron, erytromycin, ketokonazol).

Totalt 290 försökspersoner randomiserades till studien: 147 till edoxabangruppen och 143 till kontrollgruppen som fick standardvård. Av dessa tog 286 försökspersoner minst en dos studieläkemedel (mITT); 145 försökspersoner i edoxabangruppen och 141 försökspersoner i kontrollgruppen. Cirka hälften av det totala antalet försökspersoner var pojkar (52,4 %) och majoriteten var vita (177 [61,9 %] försökspersoner). Genomsnittlig vikt var 45,35 kg och genomsnittligt BMI var 20,4 kg/m<sup>2</sup>. Totalt ingick 167 (58,4 %) försökspersoner i gruppen 12 till < 18 år; 44 (15,4 %) försökspersoner ingick i gruppen 6 till < 12 år; 31 (10,8 %) försökspersoner ingick i gruppen 2 till < 6 år; 28 (9,8 %) försökspersoner ingick i gruppen 6 månader till < 2 år och 16 (5,6 %) försökspersoner ingick i gruppen 0 till < 6 månader. Totalt hade 28 (19,3 %) barn i edoxabangruppen och 31 (22,0 %) barn i kontrollgruppen tumörer i anamnesen. Typen av indexhändelse var DVT med eller utan LE hos 125 (86,2 %) av 145 barn i edoxabangruppen och 121 (85,8 %) av 141 barn i kontrollgruppen, medan de återstående fallen, 20 (13,8 %) i edoxabangruppen och 20 (14,2 %) i kontrollgruppen, var LE utan DVT. DVT lokaliserades oftast till nedre extremiteterna (50 (34,5 %) och 44 (31,2 %) fall i edoxaban- respektive kontrollgruppen), övre extremiteterna (22 (15,2 %) jämfört med 24 (17,0 %)) och cerebrala venösa sinus (27 (18,6 %) jämfört med 21 (14,9 %)).

Risikkvoten för edoxabangruppen jämfört med kontrollgruppen som fick standardbehandling var 1,01 (95 % KI: 0,59 till 1,72). Den övre gränsen för 95 % KI (1,72) överskred den fördefinierade marginalen för icke-underlägsenhet på 1,5; därför bekräftades inte icke-underlägsenhet för edoxaban jämfört med standardbehandling (se tabell 13).

**Tabell 13: Fastställt sammansatt primärt effektmått – huvudbehandlingsperiod (mITT-analysserie)**

	<b>Edoxaban (N = 145)</b>	<b>Standardbehandling (N = 141)</b>
Försökspersoner med händelser (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Symtomatisk återkommande VTE (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
LE med eller utan DVT (n, %)	0	1 (0,7)
Fatal LE (n, %)	0	0
Icke-fatal LE (n, %)	0	1 (0,7)
Endast DVT (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Fatal DVT (n, %)	0	0
Icke-fatal DVT (n, %)	4 (2,8)	0

Oförklarligt dödsfall där VTE inte kunde uteslutas (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Ingen förändring eller utökning av trombotisk belastning baserat på bildtagning (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Risikkvot <sup>a</sup>	1,01	-
Två-sidigt 95 % KI för risikkvot	(0,59; 1,72)	-

KI = konfidensintervall; DVT = djup ventrombos; mITT = modifierad Intent-to-Treat; LE = lungembolism; TE = venös tromboembolism.

<sup>a</sup> Risikkvot för edoxaban jämfört med standardbehandling.

Observera: Fastställt sammansatt primärt effektmått inkluderar symptomatisk återkommande VTE, dödsfall till följd av VTE och ingen förändring eller utökning av trombotisk belastning baserat på bildtagning.

Observera: Huvudbehandlingsperioden definieras som från randomisering till besöket i månad 3 + 3 dagar.

Det primära säkerhetsmättet var en kombination av större blödningshändelser och CRNM-blödningshändelser som inträffade under huvudbehandlingsperioden (3 månader + 3 dagar).

Säkerhetsresultaten var jämförbara mellan edoxabangruppen respektive kontrollgruppen som fick standardbehandling. Totalt 3 (2,1 %) försökspersoner i edoxabangruppen och 5 (3,5 %) försökspersoner i kontrollgruppen fick minst 1 fastställt bekräftad större blödning och CRNM-blödning under huvudbehandlingsperioden och under pågående behandling [HR (95 % KI): 0,60 (0,139; 2,597)].

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

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

### Distribution

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

### Metabolism

Oförändrat edoxaban är den dominerande formen i plasma. Edoxaban metaboliseras genom hydrolysis (medierad av karboxylesteras 1), konjugering eller oxidation via CYP3A4/5 (<10 %). Edoxaban har

tre aktiva metaboliter, den dominerande metaboliten (M-4) som bildas genom hydrolys är aktiv och når upp till mindre än 10 % av exponeringen för moderssubstanten hos friska försökspersoner. Exponeringen för övriga metaboliter är mindre än 5 %. Edoxaban är substrat för effluxtransportören P-gp, men är inte substrat för upptagstransportörer såsom den organiska anjontransporterande polypeptiden OATP1B1, de organiska anjontransportörerna OAT1 eller OAT3 eller den organiska katjontransportören OCT2. Dess aktiva metabolit är substrat för OATP1B1.

### Eliminering

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

### Linjäritet/icke-linjäritet

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

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

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

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

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

Tabell 14 nedan visar anti-FXa-aktivitet per  $CrCl$ -kategori för edoxaban för varje indikation.

**Tabell 14: Anti-FXa-aktivitet för edoxaban per  $CrCl$**

Edoxabandos	$CrCl$ (ml/min)	Anti-FXa-aktivitet för edoxaban efter dosering (IE/ml) <sup>1</sup>	Anti-FXa-aktivitet för edoxaban före dosering (IE/ml) <sup>2</sup>
Median [intervall 2,5–97,5 %]			
Förebyggande av stroke och systemisk embolism: NVAF			
30 mg en gång dagligen	$\geq 30$ till $\leq 50$	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg en gång dagligen *	$> 50$ till $\leq 70$	4,52 [0,38–7,64]	0,83 [0,16–2,61]
	$> 70$ till $\leq 90$	4,12 [0,19–7,55]	0,68 [0,05–2,33]
	$> 90$ till $\leq 110$	3,82 [0,36–7,39]	0,60 [0,14–3,57]

	> 110 till ≤ 130	3,16 [0,28–6,71]	0,41 [0,15–1,51]
	> 130	2,76 [0,12–6,10]	0,45 [0,00–3,10]
Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE (VTE)			
30 mg en gång dagligen	≥ 30 till ≤ 50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg en gång dagligen*	> 50 till ≤ 70	3,42 [0,19–6,13]	0,34 [0,00–3,10]
	> 70 till ≤ 90	2,97 [0,24–5,82]	0,24 [0,00–1,77]
	> 90 till ≤ 110	2,82 [0,14–5,31]	0,20 [0,00–2,52]
	> 110 till ≤ 130	2,64 [0,13–5,57]	0,17 [0,00–1,86]
	> 130	2,39 [0,10–4,92]	0,13 [0,00–2,43]

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

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

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

Även om behandling med edoxaban inte kräver rutinmässig kontroll kan effekten på antikoagulation beräknas med hjälp av ett kalibrerat kvantitativt anti-FXa-test som kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut i speciella situationer som t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se även avsnitt 4.4).

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion uppvisade farmakokinetik och farmakodynamik som var jämförbar med deras matchande friska kontrollgrupp. Edoxaban har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

#### *Kön*

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

#### *Etniskt ursprung*

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

#### *Pediatrik population*

Farmakokinetiken för edoxaban utvärderades hos 208 pediatrika försökspersoner i tre kliniska studier (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE och en farmakokinetisk/farmakodynamisk endosstudie) genom användning av en populationsfarmakokinetisk (PopPK) modell. Farmakokinetiska data för 141 pediatrika försökspersoner som deltog i Hokusai VTE PEDIATRICS och ENNOBLE-ATE ingick i PopPK-analysen. Exponeringen för edoxaban hos pediatrika försökspersoner tenderade att ligga inom det exponeringsintervall som observerades hos vuxna patienter, men hos ungdomar i åldern 12 till < 18 år sågs en underexponering på 20–30 % jämfört med hos vuxna som fick edoxaban 60 mg-tabletter. I Hokusai VTE PEDIATRICS och ENNOBLE-ATE var de observerade geometriska genomsnittliga dalexponeringarna för edoxaban i den pediatrika populationen 7,8 ng/ml hos försökspersoner i åldern 0 till < 6 månader (N = 9), 8,6 ng/ml hos försökspersoner i åldern 6 månader

till < 2 år (N = 19), 7,4 ng/ml hos försökspersoner i åldern 2 till < 6 år (N = 36), 13,7 ng/ml hos försökspersoner i åldern 6 till < 12 år (N = 38) och 10,8 ng/ml hos försökspersoner i åldern 12 till < 18 år (N = 39).

#### *Kroppsvikt*

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

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

PT, INR, aPTT och anti-FXa korrelerar linjärt med edoxabankoncentrationerna hos vuxna. En linjär korrelation observerades också mellan anti-FXa-aktivitet och plasmakoncentrationer av edoxaban hos pediatrika patienter från födseln upp till 18 års ålder. Totalt sett var de farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållandena likartade för pediatrika patienter från födseln upp till 18 års ålder och vuxna VTE-patienter. Variabiliteten i farmakodynamik gav dock upphov till betydande osäkerhet vid bedömningen av detta förhållande.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

#### Reproduktionstoxikologi

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

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

I reproduktionsstudier på djur visade kanin ökad incidens av gallblåseförändringar vid en dos på 200 mg/kg, som är cirka 65 gånger den högsta rekommenderade humana dosen (MRHD) på 60 mg/dag baserat på total kroppsytta i  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Ökade dräktighetsförluster efter implantation förekom hos råtta vid 300 mg/kg/dag (cirka 49 gånger MRHD) respektive hos kanin vid 200 mg/kg/dag (cirka 65 gånger MRHD).

Edoxaban utsöndras i mjölken hos lakterande råttor.

#### Miljöriskbedömning

Den aktiva substansen edoxabantosilat är långlivad i miljön (beträffande anvisningar för destruktion, se avsnitt 6.6).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat (E470b)

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kroskarmellosnatrium (E468)

#### Filmdragering:

Hypromellos typ 2910, 6.0 mPas (E464)

Makrogol

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

*Edoxaban Sandoz 15 mg filmdragerade tabletter*

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

*Edoxaban Sandoz 30 mg filmdragerade tabletter*

Röd järnoxid (E172)

*Edoxaban Sandoz 60 mg filmdragerade tabletter*

Gul järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Edoxaban Sandoz filmdragerade tabletter levereras i PVC/Aluminium blister, PVC/Aluminium perforerade endosblister eller HDPE burkar med barnsäker PP-skruvlock.

#### Blister förpackningsstorlekar:

*15 mg*

10 och 14 filmdragerade tabletter i blister i kartong.

10x1, 28x1 och 98x1 filmdragerade tabletter i endosblister i kartong.

*30 och 60 mg*

10, 14, 28, 30, 50, 84, 98 och 100 filmdragerade tabletter i blister i kartong.

10x1, 28x1 och 98x1 filmdragerade tabletter i endosblister i kartong.

Blister kan ha präglade kalenderdagar eller inte.

#### Burk förpackningsstorlekar:

100, 120 och 250 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Alternativt kan Edoxaban Sandoz-tabletterna krossas och blandas upp med en liten mängd vatten (60 mL) och därefter omedelbart ges via nasogastrisk sond eller gastrisk näringssond (tillverkad av silikon, PVC eller PU-material (mått lika med eller större än 8 FR och längd upp till 125 cm)), som därefter ska spolas igenom med vatten (60 mL) (se avsnitt 5.2). Edoxaban Sandoz suspension

ska administreras inom 4 timmar efter beredning. Om den inte används, skaka suspensionen omedelbart före administrering.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

15 mg: 42794  
30 mg: 42795  
60 mg: 42796

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

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.12.2024