

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lixiana 15 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat 15 mg edoxaban (als toсилаат).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Oranje, ronde, filmomhulde tabletten (6,7 mm diameter) met “DSC L15” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met een of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd ≥ 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA).

Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen (zie rubriek 4.4 voor hemodynamisch onstabiele patiënten met PE).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Preventie van beroerte en systemische embolie

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg edoxaban.

Behandeling met edoxaban bij patiënten met nvAF dient over een langere termijn te worden voortgezet.

Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTE)

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg edoxaban na aanvankelijk gebruik van parenteraal antistollingsmiddel gedurende ten minste 5 dagen (zie rubriek 5.1). Edoxaban en initiële parenterale anticoagulantia mogen niet gelijktijdig worden toegediend.

De duur van de therapie voor de behandeling van DVT en PE (veneuze trombo-embolie, VTE), en preventie van herhaalde VTE dient per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloedingen (zie rubriek 4.4). Kortdurende therapie (ten minste 3 maanden) dient te worden gebaseerd op risicofactoren van tijdelijke aard (bijv. recente chirurgische ingreep, trauma, immobilisatie) en langere duur dient te zijn gebaseerd op permanente risicofactoren of idiopathische DVT of PE.

Voor nvAF en VTE is de aanbevolen dosis 30 mg edoxaban eenmaal daags bij patiënten met één of meerdere van de volgende klinische factoren:

- Matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCL) 15 - 50 ml/min)
- Laag lichaamsgewicht ≤ 60 kg
- Gelijktijdig gebruik van de volgende P-glycoproteïne (P-gp)-remmers: ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol.

Tabel 1: Samenvatting van dosering bij nvAF en VTE (DVT en PE)

Samenvattende leidraad voor dosering		
Aanbevolen dosis		eenmaal daags 60 mg
Dosisaanbeveling voor patiënten met een of meer van de volgende klinische factoren:		
Nierfunctiestoornis	<i>Matig ernstige of ernstige (CrCL 15 - 50 ml/min)</i>	eenmaal daags 30 mg
Laag lichaamsgewicht	≤ 60 kg	
P-gp-remmers	<i>Ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol</i>	

Gemiste dosis

Wanneer een dosis Lixiana niet op het voorziene tijdstip werd ingenomen, moet de dosis onmiddellijk genomen worden en wordt de volgende dag doorgegaan met de aanbevolen eenmaal daagse inname. De patiënt mag niet het dubbele van de voorgeschreven dosis op dezelfde dag nemen om de overgeslagen dosis in te halen.

Overschakelen naar en van Lixiana

Voortzetting van de antistollingstherapie is belangrijk bij patiënten met nvAF en VTE. Er kunnen zich situaties voordoen die een verandering in de antistollingstherapie rechtvaardigen (Tabel 2).

Tabel 2: Overschakelen

Overschakelen naar Lixiana		
Van	Naar	Aanbeveling
Vitamine K-antagonist (VKA)	Lixiana	Stop met de VKA en start met Lixiana wanneer de internationale genormaliseerde ratio (INR) $\leq 2,5$ is.
Orale antistollingsmiddelen anders dan VKA <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroxaban • apixaban 	Lixiana	Stop met dabigatran, rivaroxaban of apixaban en start met Lixiana op het moment van de volgende dosis van het orale antistollingsmiddel (zie rubriek 5.1).
Parenterale antistollingsmiddelen	Lixiana	Deze geneesmiddelen dienen niet gelijktijdig te worden toegediend. Subcutaan antistollingsmiddel (d.w.z. LMWH, zoals fondaparinux): Stop met het subcutane antistollingsmiddel en start met Lixiana op het tijdstip van de volgende geplande subcutane dosis van het antistollingsmiddel.
		Intraveneuze niet-gefractioneerde heparine (UFH): Stop met de infusie en start 4 uur later met Lixiana.

Overschakelen van Lixiana		
Van	Naar	Aanbeveling
Lixiana	Vitamine K-antagonist (VKA)	<p>Het kan gebeuren dat de anticoagulatie tijdens de overschakeling van Lixiana naar VKA inadequaat is. Tijdens elke overschakeling naar een alternatief antistollingsmiddel moet een adequate anticoagulatie continu verzekerd zijn.</p> <p><i>Orale optie:</i> Dien voor patiënten die op dit moment op een dosis van 60 mg staan, een dosis van eenmaal daags 30 mg Lixiana samen met een geschikte VKA-dosis toe.</p> <p>Dien voor patiënten die nu op een dosis van 30 mg staan (voor een of meer van de volgende klinische factoren: matig ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 15 - 50 ml/min), laag lichaamsgewicht of gebruik met bepaalde P-gp-remmers), een eenmaal daagse dosis van 15 mg Lixiana samen met een geschikte VKA-dosis toe.</p> <p>Patiënten dienen geen oplaaddosis van VKA te nemen om snel een stabiele INR tussen 2 en 3 te bereiken. Men wordt geadviseerd rekening te houden met de onderhoudsdosis van VKA en als de patiënt voorheen een VKA nam of een geldig INR-gestuurd VKA-behandelingsalgoritme te gebruiken, conform de lokale praktijk.</p> <p>Zodra een INR van $\geq 2,0$ is bereikt, dient te worden gestopt met Lixiana. De meeste patiënten (85%) zouden binnen de 14 dagen na gelijktijdige toediening van Lixiana en VKA een INR van $\geq 2,0$ moeten kunnen bereiken. Na 14 dagen wordt geadviseerd te stoppen met Lixiana en de VKA voort te zetten en te titreren om een INR tussen 2 en 3 te bereiken.</p> <p>Het is raadzaam tijdens de eerste 14 dagen van gelijktijdige therapie de INR ten minste 3 keer te meten kort vóór inname van de dagelijkse dosis van Lixiana om de invloed van Lixiana op de INR-metingen tot een minimum te beperken. Bij gelijktijdige therapie met Lixiana en VKA, kan de INR tot maximaal 46% verhogen na de dosis van Lixiana.</p> <p><i>Parenterale optie:</i> Stop met Lixiana en dien een parenteraal antistollingsmiddel en VKA toe op het tijdstip van de volgende geplande dosis Lixiana. Zodra een stabiele INR van $\geq 2,0$ is bereikt, wordt de toediening van het parenterale antistollingsmiddel gestopt en de VKA-therapie wordt voortgezet.</p>

Overschakelen van Lixiana		
Van	Naar	Aanbeveling
Lixiana	Orale antistollingsmiddelen anders dan VKA	Stop met Lixiana en start met het niet-VKA antistollingsmiddel op het tijdstip van de volgende geplande dosis Lixiana.
Lixiana	Parenterale antistollingsmiddelen	Deze middelen mogen niet gelijktijdig toegediend worden. Stop met Lixiana en start met het parenterale antistollingsmiddel op het tijdstip van de volgende geplande dosis Lixiana.

Speciale populaties

Beoordeling van nierfunctie:

- De nierfunctie moet bij alle patiënten worden beoordeeld door de creatinineklaring (CrCL) te berekenen voordat behandeling met Lixiana wordt ingesteld om patiënten met terminale nierziekte (d.w.z. CrCL < 15 ml/min) uit te sluiten, om de juiste dosis Lixiana te gebruiken bij patiënten met CrCL 15 - 50 ml/min (30 mg eenmaal daags), bij patiënten met CrCL > 50 ml/min (60 mg eenmaal daags) en wanneer een beslissing wordt genomen over het gebruik van Lixiana bij patiënten met een verhoogde creatinineklaring (zie rubriek 4.4).
- De nierfunctie moet ook worden beoordeeld wanneer een verandering in de nierfunctie wordt vermoed tijdens behandeling (bijv. hypovolemie, dehydratie en in geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen).

De methode die werd gebruikt voor het schatten van de nierfunctie (CrCL in ml/min) tijdens de klinische ontwikkeling van Lixiana was de Cockcroft-Gault-methode. De formule is als volgt:

- Voor creatinine in µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{leeftijd [jaar]}) \times \text{gewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})}{\text{serumcreatinine } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Voor creatinine in mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{leeftijd [jaar]}) \times \text{gewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})}{72 \times \text{serumcreatinine [mg/dl]}}$$

Deze methode wordt aanbevolen voor de beoordeling van de CrCL van patiënten vóór en tijdens behandeling met Lixiana.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis (CrCL > 50 - 80 ml/min) is de aanbevolen dosis eenmaal daags 60 mg Lixiana.

Bij patiënten met matig ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 15 - 50 ml/min) is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg Lixiana (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met terminale nierziekte (ESRD) (CrCL < 15 ml/min) of dialysepatiënten, wordt het gebruik van Lixiana niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Lixiana is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis wordt Lixiana niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis is de aanbevolen dosis eenmaal daags 60 mg Lixiana (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van Lixiana (zie rubriek 4.4).

Patiënten met verhoogde leverenzymwaarden (ALT/AST > 2 x ULN) of totaal bilirubine \geq 1,5 x ULN werden uitgesloten in klinische studies. Daarom dient men bij deze patiëntengroep voorzichtig te zijn met het gebruik van Lixiana (zie rubriek 4.4 en 5.2). Leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd voordat Lixiana mag worden toegediend.

Lichaamsgewicht

Voor patiënten met een lichaamsgewicht \leq 60 kg, is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg Lixiana (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

Er is geen dosisverlaging vereist (zie rubriek 5.2).

Geslacht

Er is geen dosisverlaging vereist (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdig gebruik van Lixiana met P-glycoproteïne (P-gp)-remmers

Bij patiënten die Lixiana en de volgende P-gp-remmers gelijktijdig nemen: ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol, is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg Lixiana (zie rubriek 4.5). Voor gelijktijdig gebruik van amiodaron, kinidine of verapamil is geen dosisverlaging nodig (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van Lixiana met andere P-gp-remmers, inclusief HIV-proteaseremmers, werd niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lixiana bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Lixiana kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Klinisch significante actieve bloeding.
- Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen.
- Letsel of een aandoening, die beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding. Hierbij kan het gaan om huidige of recente zweervorming in het maagdarmkanaal, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico, recent hersen- of spinaal letsel, recente hersenoperatie of een spinale of oftalmologische operatie, recente intracraniale bloeding, bekende of vermoede slokdarmspataders, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysmata of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen.
- Ernstige hypertensie die niet onder controle is.
- Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen zoals niet-gefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewichtheparines (enoxaparine, dalteparine, enz.), heparinederivaten (fondaparinux, enz.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, dabigatran etexilaat, rivaroxaban, apixaban, enz.) wordt niet aanbevolen tenzij in het specifieke geval dat er van oraal antistollingsmiddel wordt gewisseld (zie rubriek 4.2) of als UFH wordt gegeven in een dosis die nodig is om een centrale veneuze of arteriële katheter open te houden (zie rubriek 4.5).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lixiana 15 mg is niet geïndiceerd als monotherapie, omdat het kan leiden tot een verminderde werkzaamheid. Het is uitsluitend geïndiceerd in het overschakelingsproces van Lixiana 30 mg (patiënten met één of meerdere klinische factoren voor verhoogde blootstelling; zie tabel 1) naar VKA, in combinatie met een geschikte VKA-dosis (zie tabel 2, rubriek 4.2).

Risico op bloedingen

Edoxaban verhoogt het risico op bloeding en kan ernstige, mogelijk fatale bloeding veroorzaken. Voor Lixiana wordt, net als voor andere antistollingsmiddelen, aanbevolen het bij patiënten met een verhoogd risico op bloeding met voorzichtigheid te gebruiken. Toediening van Lixiana dient gestaakt te worden als ernstige bloedingen optreden (zie rubriek 4.8 en 4.9).

In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijv. epistaxis, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien tijdens langdurige behandeling met edoxaban in vergelijking met behandeling met VKA. Daarom kan, naast adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht.

Verskillende subgroepen van patiënten, zoals hieronder beschreven, hebben een verhoogd risico op bloedingen. Deze patiënten moeten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van complicaties veroorzaakt door bloedingen en anemie (zie rubriek 4.8). Bij elke onverklaarbare daling in hemoglobine of bloeddruk dient gezocht te worden naar een bloedingslocatie.

Het antistollingseffect van edoxaban kan met standaardlaboratoriumtests niet op betrouwbare wijze worden gecontroleerd.

Een specifiek antistollingsonderdrukkend middel voor edoxaban is niet beschikbaar (zie rubriek 4.9).

Hemodialyse draagt niet significant bij aan de klaring van edoxaban (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

In verband met een mogelijk hoger risico op bloedingen dient men voorzichtig te zijn met de gelijktijdige toediening van Lixiana met acetylsalicylzuur (ASA) bij oudere patiënten (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornis

De plasma-AUC voor proefpersonen met lichte (CrCL > 50 - 80 ml/min), matig ernstige (CrCL 30 - 50 ml/min) en ernstige (CrCL < 30 ml/min maar zonder dialyse te ondergaan) nierfunctiestoornis was met respectievelijk 32%, 74% en 72% verhoogd in relatie tot proefpersonen met normale nierfunctie (zie rubriek 4.2 voor dosisverlaging).

Bij patiënten met terminale nierziekte of dialysepatiënten wordt Lixiana niet aangeraden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierfunctie bij nvAF

In vergelijking met een goede beheersing met warfarine is voor edoxaban een neiging tot verminderde werkzaamheid waargenomen bij een verhoogde creatinineklaring (zie rubriek 5.1). Daarom mag edoxaban alleen worden gebruikt bij patiënten met nvAF en een hoge creatinineklaring na een zorgvuldige evaluatie van het individuele trombo-embolische en bloedingsrisico.

Beoordeling van nierfunctie: CrCL moet bij alle patiënten worden gecontroleerd bij het begin van de behandeling en nadien wanneer dat klinisch aangewezen is (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Lixiana wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Bij patiënten met lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van Lixiana (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verhoogde leverenzymwaarden (ALT/AST > 2 x ULN) of totaal bilirubine \geq 1,5 x ULN werden uitgesloten in klinische studies. Daarom dient men bij deze patiëntengroep voorzichtig te zijn met het gebruik van Lixiana (zie rubriek 4.2 en 5.2). Voorafgaand aan het starten met Lixiana dienen leverfunctietests te worden uitgevoerd.

Voor patiënten die langer dan 1 jaar worden behandeld met Lixiana wordt periodieke controle van de leverfunctie geadviseerd.

Stoppen voor een chirurgische ingreep en andere interventies

Wanneer moet worden gestopt met anticoagulatie voor het verminderen van het risico op bloeding bij een chirurgische ingreep of andere procedures, dient zo snel mogelijk en bij voorkeur ten minste 24 uur vóór de procedure te worden gestopt met Lixiana.

Bij de beslissing of een procedure uitgesteld zou moeten worden tot 24 uur na de laatste dosis Lixiana, dient het verhoogde risico op bloeding te worden afgewogen tegen de urgentie van de interventie. Lixiana dient zodra adequate hemostase is vastgesteld na de chirurgische of andere procedures opnieuw te worden gestart, erop gelet dat de tijd tot begin van het therapeutische antistollingseffect van edoxaban 1 – 2 uur is. Overweeg de toediening van een parenteraal antistollingsmiddel wanneer er tijdens of na chirurgische interventie geen orale geneesmiddelen kunnen worden genomen en schakel vervolgens over op orale dagelijkse Lixiana (zie rubriek 4.2).

Antistollingsmiddelen, antibloedplaatjesmiddelen en trombolytica

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die van invloed zijn op hemostase kunnen het risico op bloeding verhogen. Deze omvatten acetylsalicylzuur (ASA), P2Y₁₂-bloedplaatjesremmers, andere antitrombotica, fibrinolytische therapie en chronische niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (zie rubriek 4.5).

Prothetische hartkleppen en matig ernstige tot ernstige mitralisstenose

Edoxaban is niet bestudeerd bij patiënten met mechanische hartkleppen, bij patiënten tijdens de eerste 3 maanden na implantatie van een bioprothetische hartklep, met of zonder atriumfibrilleren, of bij patiënten met matig ernstige tot ernstige mitralisstenose. Gebruik van edoxaban bij deze patiënten wordt daarom niet aangeraden.

Hemodynamisch onstabiele patiënten met PE, of patiënten bij wie trombolyse of pulmonale embolectomie noodzakelijk is

Lixiana wordt niet aanbevolen als een alternatief voor niet-gefractioneerde heparine bij patiënten met pulmonaire embolie die hemodynamisch onstabiel zijn of mogelijk trombolyse of pulmonale embolectomie ondergaan, aangezien de veiligheid en werkzaamheid van edoxaban niet zijn vastgesteld in deze klinische situaties.

Patiënten met actieve kanker

De werkzaamheid en veiligheid van edoxaban bij de behandeling en/of preventie van VTE bij patiënten met actieve kanker zijn niet vastgesteld.

Laboratorium coagulatieparameters

Hoewel voor de behandeling met edoxaban geen routinematige controle nodig is, kan het effect op anticoagulatie worden geschat door een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor Xa-bepaling. Deze evaluatie kan bijdragen aan het nemen van klinische beslissingen in specifieke situaties zoals bijv. bij overdosering en spoedoperatie (zie ook rubriek 5.2).

Edoxaban verlengt standaardstollingstests, zoals protrombinetijd (PT), INR, en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) als gevolg van FXa-remming. De veranderingen die worden waargenomen

in deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis zijn echter gering, kunnen sterk variëren en kunnen niet als parameter gebruikt worden bij het controleren van het anticoagulatie-effect van edoxaban.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Edoxaban wordt voornamelijk geabsorbeerd in het bovenste deel van het maagdarmkanaal. Geneesmiddelen of aandoeningen die de maaglediging of de darmmotiliteit verhogen kunnen hierdoor de desintegratie en absorptie van edoxaban verlagen.

P-gp-remmers

Edoxaban is een substraat voor de effluxtransporter P-gp. In farmacokinetische (PK) onderzoeken resulteerde gelijktijdige toediening van edoxaban met de P-gp-remmers: ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol, kinidine of verapamil in verhoogde plasmaconcentraties van edoxaban. Bij gelijktijdig gebruik van edoxaban met ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol is dosisverlaging tot eenmaal daags 30 mg nodig. Bij gelijktijdig gebruik van edoxaban met kinidine, verapamil of amiodaron is verlaging van de dosis op basis van klinische gegevens niet nodig (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van edoxaban met andere P-gp-remmers, inclusief HIV-proteaseremmers, is niet onderzocht.

Lixiana eenmaal daags 30 mg moet worden toegediend tijdens gelijktijdig gebruik met de volgende P-gp-remmers:

- *Ciclosporine*: Gelijktijdige toediening van een enkele dosis ciclosporine 500 mg met een enkele dosis edoxaban 60 mg verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 73% en 74%.
- *Dronedarone*: Tweemaal daags dronedarone 400 mg gedurende 7 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 5 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 85% en 46%.
- *Erytromycine*: Viermaal daags erytromycine 500 mg gedurende 8 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 7 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 85% en 68%.
- *Ketoconazol*: Eenmaal daags ketoconazol 400 mg gedurende 7 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 4 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 87% en 89%.

Lixiana eenmaal daags 60 mg wordt aanbevolen tijdens gelijktijdig gebruik met de volgende P-gp-remmers:

- *Kinidine*: Eenmaal daags kinidine 300 mg op Dag 1 en 4 en driemaal daags op Dag 2 en 3, met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 3, verhoogde respectievelijk de AUC van edoxaban gedurende 24 uur met 77% en C_{max} met 85%.
- *Verapamil*: Eenmaal daags verapamil 240 mg gedurende 11 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 10 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban met ongeveer 53%.
- *Amiodaron*: Gelijktijdige toediening van eenmaal daags amiodaron 400 mg met eenmaal daags edoxaban 60 mg verhoogde de AUC met 40% en de C_{max} met 66%. Dit werd niet beschouwd als zijnde klinisch significant. In het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek bij nvAF, kwamen de werkzaamheids- en veiligheidsresultaten overeen voor proefpersonen met en zonder gelijktijdig gebruik van amiodaron.

P-gp-inductoren

Gelijktijdige toediening van edoxaban met de P-gp-inductor rifampicine leidde tot een afname van de gemiddelde AUC-waarde voor edoxaban en een kortere halfwaardetijd, met mogelijke afname van de farmacodynamische effecten ervan. Het gelijktijdige gebruik van edoxaban met andere P-gp-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan leiden tot lagere

plasmaconcentraties van edoxaban. Bij gelijktijdige toediening met P-gp-inductoren dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van edoxaban.

P-gp-substraten

Digoxine: Eenmaal daags edoxaban 60 mg op de dagen 1 tot 14 met gelijktijdige toediening van meerdere dagelijkse doses van tweemaal daags digoxine 0,25 mg (dag 8 en 9) en eenmaal daags 0,25 mg (dagen 10 tot 14) verhoogde de C_{\max} van edoxaban met 17%, zonder enig significant effect op de AUC of nierklaring bij *steady state*. Wanneer de effecten van edoxaban op de PK van digoxine ook werden onderzocht, steeg de C_{\max} van digoxine met ongeveer 28% en AUC met 7%. Dit werd niet gezien als klinisch relevant. Wanneer Lixiana wordt toegediend met digoxine is dosisaanpassing niet nodig.

Antistollingsmiddelen, plaatjesaggregatieremmers en NSAID's

Antistollingsmiddelen: Gelijktijdige toediening van edoxaban met andere antistollingsmiddelen is gecontra-indiceerd als gevolg van een verhoogd risico op bloeding (zie rubriek 4.3).

Acetylsalicylzuur (ASA): Gelijktijdige toediening van ASA (100 mg of 325 mg) en edoxaban verhoogde de bloedingstijd in relatie tot ieder geneesmiddel op zich. Gelijktijdige toediening van ASA in een hoge dosis (325 mg) verhoogde de *steady state* C_{\max} en de AUC van edoxaban respectievelijk met 35% en 32%. Het gelijktijdige chronische gebruik van ASA in een hoge dosis (325 mg) met edoxaban wordt niet aangeraden. Gelijktijdige toediening van hogere doses dan 100 mg ASA dient uitsluitend onder medisch toezicht te worden uitgevoerd.

In klinische onderzoeken was gelijktijdig gebruik van ASA (lage dosis ≤ 100 mg/dag), andere antibloedplaatjesmiddelen en thienopyridines toegestaan en dit resulteerde in een ongeveer 2-voudige verhoging in ernstige bloedingen in vergelijking met geen gelijktijdig gebruik, hoewel in een soortgelijke mate in de edoxaban- en warfarinegroepen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van ASA in een lage dosis (≤ 100 mg) had geen invloed op de piek- of totale blootstelling van edoxaban hetzij na een enkele dosis of op *steady state*.

Edoxaban kan gelijktijdig met ASA in lage dosis (≤ 100 mg/dag) worden toegediend.

Bloedplaatjesremmers: In ENGAGE AF-TIMI 48 was gelijktijdig gebruik van thienopyridines (bijv. clopidogrel) monotherapie toegestaan en resulteerde in verhoogde klinisch relevante bloeding hoewel met een lager risico op bloeding voor edoxaban in vergelijking met warfarine (zie rubriek 4.4).

Er is zeer beperkte ervaring met het gebruik van edoxaban met duale antibloedplaatjestherapie of fibrinolytica.

NSAID's: Gelijktijdige toediening van naproxen en edoxaban verhoogde de bloedingstijd in relatie tot ieder geneesmiddel op zich. Naproxen had geen effect op de C_{\max} en AUC van edoxaban. In klinische onderzoeken resulteerde gelijktijdige toediening van NSAID's in verhoogde klinisch relevante bloeding. Chronisch gebruik van NSAID's met edoxaban wordt niet aangeraden.

Effect van edoxaban op andere geneesmiddelen

Edoxaban verhoogde de C_{\max} van gelijktijdig toegediende digoxine met 28%; de AUC werd echter niet beïnvloed. Edoxaban had geen effect op de C_{\max} en AUC van kinidine.

Edoxaban verlaagde de C_{\max} en AUC van gelijktijdig toegediend verapamil respectievelijk met 14% en 16%.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid en werkzaamheid van edoxaban zijn niet vastgesteld bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Vanwege de mogelijke reproductietoxiciteit, het inherente risico van bloedingen en aangezien edoxaban de placenta passeert, is Lixiana gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschap vermijden tijdens de behandeling met edoxaban.

Borstvoeding

De veiligheid en werkzaamheid van edoxaban zijn niet vastgesteld bij vrouwen die borstvoeding geven. Gegevens van dieren duiden erop dat edoxaban wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom is Lixiana gecontra-indiceerd in de periode dat een vrouw borstvoeding geeft (zie rubriek 4.3). Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd met edoxaban om de effecten op de vruchtbaarheid bij mensen te onderzoeken. In een studie naar de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten werden geen effecten gezien (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lixiana heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van edoxaban is geëvalueerd in twee Fase 3-onderzoeken waarbij 21.105 patiënten met nvAF (ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek) en 8.292 patiënten met VTE (DVT en PE) (Hokusai-VTE onderzoek) werden onderzocht.

De gemiddelde blootstelling aan edoxaban 60 mg (inclusief 30 mg dosis verlaagd) was 2,5 jaar onder 7.012 patiënten in ENGAGE AF-TIMI 48 en 251 dagen onder 4.118 patiënten in Hokusai-VTE. Bijwerkingen werden ondervonden door 2.256 (32,2%) van de patiënten die werden behandeld met edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek en 1.249 (30,3%) in het Hokusai-VTE onderzoek.

De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen in beide onderzoeken en die op basis van arbitraire termen gerelateerd werden aan bloeding door edoxaban 60 mg waren cutane wekedelenbloeding (maximaal 5,9%) en bloedneus (maximaal 4,7%), terwijl vaginale bloeding (9,0%) de vaakst voorkomende aan bloeding gerelateerde bijwerking was bij Hokusai-VTE alleen.

Bloeding kan zich op elke plek voordoen, en kan ernstig en zelfs fataal zijn (zie rubriek 4.4). Vaak optredende bijwerkingen voor edoxaban waren anemie, rash en abnormale leverfunctietests.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 geeft de lijst van bijwerkingen uit de twee centrale Fase 3-onderzoeken bij patiënten met VTE (DVT en PE) (Hokusai-VTE onderzoek) en AF (ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek) gecombineerd voor beide indicaties. De bijwerkingen worden geclassificeerd per systeem/orgaanklasse en frequentie, met behulp van de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Lijst van bijwerkingen voor nvAF en VTE

Systeem/orgaanklasse	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Anemie	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid	Soms
Anafylactische reactie	Zelden
Allergisch oedeem	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	
Intracraniale bloeding (ICH)	Soms
Subarachnoïdale bloeding	Zelden
Oogaandoeningen	
Conjunctiva/Sclerabloeding	Soms
Intra-oculaire hemorrhagie	Soms
Hartaandoeningen	
Pericardhemorrhagie	Zelden
Bloedvataandoeningen	
Overige hemorrhagie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Bloedneus	Vaak
Haemoptysis	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	
Bloeding in het onderste deel van het maagdarmkanaal	Vaak
Bloeding in het bovenste deel van het maagdarmkanaal	Vaak
Orale/Farynxbloeding	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Retroperitoneale hemorrhagie	Zelden
Lever- en galaandoeningen	
Bilirubine in bloed verhoogd	Vaak
Gammaglutamyltransferase verhoogd	Vaak
Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	Soms
Transaminasen verhoogd	Soms
Aspartaataminotransferase verhoogd	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Cutane wekedelenbloeding	Vaak
Rash	Vaak
Pruritus	Vaak
Urticaria	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Intramusculaire bloeding (geen compartimentsyndroom)	Zelden
Intra-articulaire hemorrhagie	Zelden

Systeem/orgaanklasse	Frequentie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Macroscopische hematurie/uretrale bloeding	Vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaginale bloeding ¹	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Bloeding op een injectieplaats	Vaak
Onderzoeken	
Leverfunctietest abnormaal	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Bloeding op de plaats van de chirurgische ingreep	Soms
Subdurale hemorragie	Zelden
Bloedverlies tijdens ingrepen	Zelden

¹ Rapportagepercentages zijn gebaseerd op de vrouwelijke populatie in klinische studies. Vaginale bloedingen werden vaak gemeld bij vrouwen onder de leeftijd van 50 jaar, terwijl het soms voorkwam bij vrouwen ouder dan 50 jaar.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme kan het gebruik van Lixiana geassocieerd zijn met een verhoogd risico op occulte of duidelijke bloedingen van elk weefsel of orgaan, die kunnen leiden tot posthemorragische anemie. De klachten, symptomen en ernst (inclusief fatale afloop) variëren afhankelijk van de locatie en mate of uitgebreidheid van de bloeding en/of anemie (zie rubriek 4.9 Behandeling van een bloeding). In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijv. epistaxis, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien tijdens langdurige behandeling met edoxaban in vergelijking met behandeling met een VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht. Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn bij bepaalde patiëntengroepen, bijvoorbeeld bij patiënten met ernstige arteriële hypertensie die niet onder controle is en/of die gelijktijdig een behandeling krijgen die de hemostase beïnvloedt (zie Risico op bloedingen in rubriek 4.4). Menstruele bloedingen kunnen intensiever worden en/of langer duren. Bloedingscomplicaties kunnen zich uiten in zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarde zwelling, dyspneu en onverklaarde shock. Bekende complicaties als gevolg van een ernstige bloeding, zoals compartimentsyndroom en nierfalen als gevolg van hypoperfusie, zijn gemeld voor Lixiana. Daarom moet bij de beoordeling van de conditie van patiënten die worden behandeld met anticoagulantia de mogelijkheid van een bloeding worden overwogen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten.

Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein 40/ 40

4.9 Overdosering

Overdosering met edoxaban kan leiden tot hemorragie. Ervaring met gevallen van overdosering is zeer beperkt.

Een specifiek antidotum dat de farmacodynamische effecten van edoxaban tegengaat, is niet beschikbaar.

In geval van overdosering van edoxaban kan voor het verminderen van absorptie vroegtijdige toediening van actieve kool worden overwogen. Deze aanbeveling is gebaseerd op standaardbehandeling van overdosering van geneesmiddelen en beschikbare gegevens over gelijksoortige verbindingen daar het gebruik van actieve kool om absorptie van edoxaban te verminderen niet specifiek is bestudeerd in het klinische programma van edoxaban.

Behandeling van een bloeding

Mocht een bloedingcomplicatie optreden bij een patiënt die edoxaban krijgt, dan dient de volgende inname van edoxaban te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt, naargelang wat passend wordt geacht. Edoxaban heeft een halfwaardetijd van ongeveer 10 tot 14 uur (zie rubriek 5.2). Behandeling dient per patiënt te worden afgestemd op basis van de ernst en locatie van de hemorragie. Gepaste symptomatische behandeling kan naar behoefte worden gegeven, zoals mechanische compressie (bijv. voor ernstige epistaxis), chirurgische hemostase met procedures voor het onder controle brengen van bloedingen, suppletie van vocht en hemodynamische ondersteuning, bloedproducten (erythrocytenconcentraat of “fresh frozen” plasma, afhankelijk van de geassocieerde anemie of coagulopathie) of bloedplaatjes.

Voor een levensbedreigende bloeding die niet onder controle gebracht kan worden met de maatregelen zoals transfusie of hemostase, heeft de toediening van een 4-factor protrombinecomplex-concentraat (PCC) van 50 IE/kg aangetoond dat de effecten van Lixiana 30 minuten na voltooiing van de infusie worden tegengegaan.

Recombinant-factor VIIa (r-FVIIa) kan ook worden overwogen. Er is echter beperkte klinische ervaring met het gebruik van dit product bij personen die edoxaban ontvangen.

Bij ernstige bloedingen moet overleg met een stollingsexpert worden overwogen, indien deze op de locatie aanwezig is.

Protaminesulfaat en vitamine K hebben naar verwachting geen invloed op de antistollingswerking van edoxaban.

Er is geen ervaring met antifibrinolytische middelen (tranexaminezuur, aminocapronzuur) bij personen die edoxaban krijgen. Er is geen wetenschappelijke grond voor de werkzaamheid van, noch ervaring met het gebruik van systemische hemostatica (desmopressine, aprotinine) bij personen die edoxaban krijgen. Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is edoxaban naar verwachting niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige antitrombotica, ATC-code: Nog niet toegewezen.

Werkingsmechanisme

Edoxaban is een zeer selectieve, directe en reversibele remmer van factor Xa, het serineprotease in het gemeenschappelijke deel van de coagulatiecascade. Edoxaban remt vrije factor Xa en protrombinaseactiviteit. Remming van factor Xa in de coagulatiecascade vermindert het genereren van trombine, verlengt de stollingstijd en vermindert het risico op trombusvorming.

Farmacodynamische effecten

Edoxaban produceert een snel begin van de farmacodynamische effecten binnen 1 - 2 uur, wat overeen komt met piekblootstelling van edoxaban (C_{max}). De farmacodynamische effecten die worden gemeten door middel van anti-factor Xa-assay zijn voorspelbaar, en correleren met de dosis en de concentratie van edoxaban. Als gevolg van FXa-remming, verlengt edoxaban ook de stollingstijd in tests, zoals protrombinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT). Veranderingen die worden waargenomen in deze stollingstests zijn te verwachten bij de therapeutische dosis; deze veranderingen zijn echter klein, onderhevig aan een hoge mate van variabiliteit en niet bruikbaar bij het controleren van het antistollingseffect van edoxaban.

Effecten van coagulatiemarkers bij het overschakelen van rivaroxaban, dabigatran of apixaban naar edoxaban

In klinische farmacologieonderzoeken, hebben gezonde proefpersonen eenmaal daags 20 mg rivaroxaban, tweemaal daags 150 mg dabigatran of tweemaal daags 5 mg apixaban ontvangen, gevolgd door een enkele dosis van 60 mg edoxaban op Dag 4. Het effect op de protrombinetijd (PT) en andere coagulatiebiomarkers (bijv. anti-FXa, aPTT) werd gemeten. Na de overschakeling op edoxaban op Dag 4 kwam de PT overeen met Dag 3 van rivaroxaban en apixaban. Voor dabigatran werd hogere aPTT-activiteit waargenomen na toediening van edoxaban met eerdere behandeling met dabigatran ten opzichte van die na behandeling met alleen edoxaban. Dit wordt gezien als het gevolg van het overdrachteffect van de behandeling met dabigatran; dit heeft echter niet geleid tot een verlenging van de bloedingstijd.

Op basis van deze gegevens, bij het overschakelen van deze antistollingsmiddelen op edoxaban, kan de eerste dosis edoxaban worden geïnitieerd op het tijdstip van de volgende geplande dosis van het vorige antistollingsmiddel (zie rubriek 4.2).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van beroerte en systemische embolie

Het klinische programma van edoxaban voor atriumfibrilleren werd ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van twee dosisgroepen edoxaban aan te tonen in vergelijking met warfarine ter preventie van beroerte en systemische embolie bij proefpersonen met niet-valvulair atriumfibrilleren en bij een matig tot hoog risico op beroerte en systemische embolische voorvallen (SEE).

In het centrale ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (een voorvalgestuurd, Fase 3, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek met parallelle groepen) werden 21.105 proefpersonen, met een gemiddelde CHADS₂-score van 2,8, gerandomiseerd naar de behandelingsgroep van ofwel eenmaal daags 30 mg edoxaban of eenmaal daags 60 mg edoxaban of warfarine. Bij proefpersonen in beide behandelingsgroepen met edoxaban werd hun dosis gehalveerd wanneer een of meer van de volgende klinische factoren aanwezig waren: matig ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 30 - 50 ml/min), laag lichaamsgewicht (≤ 60 kg) of gelijktijdig gebruik van specifieke P-gp-remmers (verapamil, kinidine, dronedarone).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de samenstelling van beroerte en SEE.

Secundaire werkzaamheidseindpunten waren: Samenstelling van beroerte, SEE en cardiovasculaire (CV) mortaliteit; ernstige cardiovasculaire bijwerking (MACE), wat de samenstelling is van niet-fataal

MI, niet-fatale beroerte, niet-fataal SEE en overlijden als gevolg van een CV oorzaak of bloeding; samenstelling van beroerte, SEE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak.

De mediane blootstelling van onderzoeksgeneesmiddel voor zowel de edoxaban 60 mg als 30 mg behandelingsgroepen was 2,5 jaar. De mediane onderzoeksfollow-up voor zowel de edoxaban 60 mg als 30 mg behandelingsgroepen was 2,8 jaar. De mediane blootstelling van proefpersonen was 15.471 proefpersoonjaren en 15.840 proefpersoonjaren voor de behandelingsgroepen van respectievelijk 60 mg en 30 mg; en de mediane proefpersoon follow-up was 19.191 proefpersoonjaren en 19.216 proefpersoonjaren voor de behandelingsgroepen van respectievelijk 60 mg en 30 mg.

In de warfarinegroep was de mediane TTR (tijd in therapeutisch bereik; INR 2,0 tot 3,0) 68,4%.

De hoofdanalyse van de werkzaamheid was gericht op het aantonen van de niet-inferioriteit van edoxaban *versus* warfarine bij eerste beroerte of SEE die optrad tijdens behandeling of binnen 3 dagen na inname van de laatste dosis in de gemodificeerde *intent-to-treat* (mITT)-populatie. Edoxaban 60 mg was niet-inferieur ten opzichte van warfarine voor het primaire werkzaamheidseindpunt van beroerte of SEE (bovengrens van de 97,5% BI van het HR was onder de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitsmarge van 1,38) (Tabel 4).

Tabel 4: Beroertes en systemische embolische voorvallen in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (mITT, bij behandeling)

Primair eindpunt	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) (N = 7.012)	Warfarine (N = 7.012)
Eerste beroerte/SEE^a		
n	182	232
Voorvalpercentage (%/jr) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% BI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-waarde voor niet-inferioriteit ^c	< 0,0001	
Eerste ischemische beroerte		
n	135	144
Voorvalpercentage (%/jr) ^b	0,87	0,93
HR (95% BI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Eerste hemorragische beroerte		
n	40	76
Voorvalpercentage (%/jr) ^b	0,26	0,49
HR (95% BI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Eerste SEE		
n (%/jr) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% BI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Afkortingen: HR = Hazard Ratio *versus* warfarine, BI = betrouwbaarheidsinterval, n = aantal voorvallen, mITT = gemodificeerde *intent-to-treat*, N = aantal proefpersonen in mITT-populatie, SEE = Systemic Embolic Event (systemisch embolisch voorval), jr = jaar.

^a Een proefpersoon kan in meerdere rijen zijn vertegenwoordigd.

^b Het voorvalpercentage (%/jr) wordt berekend als aantal voorvallen/proefpersoonjaren blootstelling.

^c De tweezijdige p-waarde is gebaseerd op de niet-inferioriteitsmarge van 1,38.

Tijdens de totale onderzoeksperiode in de ITT-populatie (analyse-set voor het aantonen van superioriteit) kwamen beoordeelde beroerte of SEE voor bij 296 proefpersonen in de groep van edoxaban 60 mg (1,57% per jaar) en 337 proefpersonen in de warfarinegroep (1,80% per jaar). In vergelijking met proefpersonen behandeld met warfarine was het HR in de groep van edoxaban 60 mg 0,87 (99% BI: 0,71; 1,07; p = 0,08 voor superioriteit).

In subgroepanalyses, voor proefpersonen in de 60 mg behandelingsgroep van wie de dosis werd verlaagd tot 30 mg in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (voor lichaamsgewicht ≤ 60 kg, matig ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers), was het voorvalpercentage: 2,29% per jaar voor het primaire eindpunt, in vergelijking met het voorvalpercentage van 2,66% per jaar voor de overeenkomende proefpersonen in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,86 (0,66; 1,13)].

De werkzaamheidsresultaten voor vooraf gespecificeerde grote subgroepen (met de benodigde dosisverlaging), waaronder leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, nierfunctiestatus, eerdere beroerte of TIA, diabetes en P-gp-remmers kwamen over het algemeen overeen met de primaire werkzaamheidsresultaten voor de totale tijdens de studie bestudeerde populatie.

De Hazard Ratio (edoxaban 60 mg *versus* warfarine) voor het primaire eindpunt in de centra met een lagere gemiddelde INR-tijd in het beoogde bereik (INR TTR) voor warfarine was 0,73 – 0,80 voor de laagste 3 kwartielen (INR TTR ≤ 57,7% tot ≤ 73,9%). Het was 1,07 in centra met de beste controle van behandeling met warfarine (4^e kwartiel met > 73,9% van INR-waarden in het therapeutische bereik).

Er was een statistisch significante interactie tussen het effect van edoxaban *versus* warfarine op het resultaat van de hoofdstudie (beroerte/SEE) en de nierfunctie (p-waarde 0,0042; mITT, totale onderzoeksperiode).

Tabel 5 geeft ischemische beroertes/SEE weer volgens categorie van creatinineklaring bij patiënten met nvAF in ENGAGE AF-TIMI 48. In beide behandelingsgroepen is er een afnemend percentage voorvallen bij toenemende CrCL.

Tabel 5: Aantal ischemische beroertes/SEE volgens categorie van creatinineklaring in ENGAGE AF-TIMI 48, totale onderzoeksperiode van mITT-analyse-set

CrCL-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvalle n	Voorval percentage (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorval percentage (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	63	1,89	1.305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 tot ≤ 70	2.093	85	1,51	2.106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 tot ≤ 90	1.661	45	0,99	1.703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 tot ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 tot ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Afkortingen: N = aantal proefpersonen; mITT-populatie van totale onderzoeksperiode; n = aantal patiënten in subgroep

*HR niet berekend indien het aantal voorvallen < 5 in één behandelingsgroep.

Binnen de subgroepen van nierfunctie kwamen de resultaten voor de secundaire werkzaamheidseindpunten overeen met die voor het primaire eindpunt.

Over de totale onderzoeksperiode van ITT werd een superioriteitstest uitgevoerd.

Beroerte en SEE traden bij minder proefpersonen in de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban dan bij de warfarinegroep op (respectievelijk 1,57% en 1,80% per jaar), met een HR van 0,87 (99% BI: 0,71; 1,07; $p = 0,0807$ voor superioriteit).

De voorgespecificeerde samengestelde eindpunten voor de vergelijking van de behandelingsgroep van 60 mg edoxaban met warfarine voor beroerte, SEE en CV-mortaliteit was HR (99% BI) 0,87 (0,76; 0,99), MACE 0,89 (0,78; 1,00), en beroerte, SEE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak 0,90 (0,80; 1,01).

De resultaten voor mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek waren 769 (3,99% per jaar) voor proefpersonen die 60 mg edoxaban (30 mg dosis verlaagd) gebruikten ten opzichte van 836 (4,35% per jaar) voor warfarine [HR (95% BI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) per subgroep van nierfunctie (edoxaban *versus* warfarine): CrCL 30 tot \leq 50 ml/min [HR (95% BI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCL > 50 tot < 80 ml/min [HR (95% BI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCL \geq 80 ml/min [HR (95% BI): 1,15 (0,95; 1,40)].

60 mg edoxaban (30 mg dosis verlaagd) resulteerde in een lager percentage van cardiovasculaire mortaliteit in vergelijking met warfarine [HR (95% BI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Beoordeelde werkzaamheidsgegevens voor cardiovasculaire mortaliteit per subgroep van nierfunctie (edoxaban *versus* warfarine): CrCL 30 tot \leq 50 ml/min [HR (95% BI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCL > 50 tot < 80 ml/min [HR (95% BI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCL \geq 80 ml/min [HR (95% BI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Veiligheid bij patiënten met nvAF bij ENGAGE AF-TIMI 48

Het primaire veiligheidseindpunt was ernstige bloeding.

In vergelijking met de warfarinegroep was er een aanzienlijke risicovermindering bij ernstige bloeding ten gunste van de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban (respectievelijk 2,75% en 3,43% per jaar) [HR (95% BI): 0,80 (0,71; 0,91); $p = 0,0009$], ICH (respectievelijk 0,39% en 0,85% per jaar) [HR (95% BI): 0,47 (0,34; 0,63); $p < 0,0001$] en andere bloedingstypes (Tabel 6).

De vermindering in fatale bloedingen was ook significant voor de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban in vergelijking met de warfarinegroep (0,21% en 0,38%) [HR (95% BI): 0,55 (0,36; 0,84); $p = 0,0059$ voor superioriteit], voornamelijk in verband met de vermindering van fatale ICH-bloedingen [HR (95% BI): 0,58 (0,35; 0,95); $p = 0,0312$].

Tabel 6: Bloedingen in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek - Veiligheidsanalyse bij behandeling

	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) (N = 7.012)	Warfarine (N = 7.012)
Ernstige bloeding		
n	418	524
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	2,75	3,43
HR (95% BI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-waarde	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	0,39	0,85
HR (95% BI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Fatale bloeding		
n	32	59
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	0,21	0,38
HR (95% BI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM bloeding		
n	1.214	1.396
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	8,67	10,15
HR (95% BI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Elke bevestigde bloeding^c		
n	1.865	2.114
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	14,15	16,40
HR (95% BI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Afkortingen: ICH = intracraniale hemorragie, HR = Hazard Ratio *versus* warfarine, BI = betrouwbaarheidsinterval, CRNM = *Clinically Relevant Non-Major* (klinisch relevant niet-ernstig), n = aantal proefpersonen met voorvallen, N = aantal proefpersonen in veiligheidspopulatie, jr = jaar.

- ^a Het voorvalpercentage (%/jr) wordt berekend als aantal voorvallen/proefpersoonjaren blootstelling.
^b ICH omvat primaire hemorragische beroerte, subarachnoïdale bloeding, epi-/subdurale bloeding en ischemische beroerte met ernstige hemorragische conversie. Alle ICH's die werden gerapporteerd op de eCRF-formulieren voor beoordeelde cerebrovasculaire en niet-intracraniale bloeding die werden bevestigd door de beoordelaars zijn opgenomen in de ICH-tellingen.
^c 'Elke bevestigde bloeding' omvat de bloedingen die door de beoordelaar werden gedefinieerd als klinisch manifest.

NB: Een proefpersoon kan in meerdere subcategorieën worden opgenomen als hij/zij een voorval heeft gehad voor deze categorieën. Het eerste voorval van elke categorie is opgenomen in de analyse.

Tabellen 7, 8 en 9 geven ernstige bloedingen, fatale bloedingen en intracraniale bloedingen volgens categorie van creatinineklaring bij patiënten met nvAF in ENGAGE AF-TIMI 48. In beide behandelingsgroepen is er een afnemend percentage voorvallen bij toenemende CrCL.

Tabel 7: Aantal voorvallen van ernstige bloeding volgens categorie van creatinineklaring in ENGAGE AF-TIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling^a

CrCL-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvalle n	Voorval percenta ge (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorval percenta ge (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	96	3,91	1.305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 tot ≤ 70	2.093	148	3,31	2.106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 tot ≤ 90	1.661	108	2,88	1.703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 tot ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 tot ≤ 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)

Tabel 8: Aantal gevallen van fatale bloeding volgens categorie van creatinineklaring in ENGAGE AF-TIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling^a

CrCL-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvalle n	Voorval percenta ge (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorval percenta ge (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	9	0,36	1.305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 tot ≤ 70	2.093	8	0,18	2.106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 tot ≤ 90	1.661	10	0,26	1.703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 tot ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 tot ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabel 9: Aantal gevallen van intracraniale bloeding volgens categorie van creatinineklaring in ENGAGE AF-TIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling^a

CrCL-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvalle n	Voorval percenta ge (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorval percenta ge (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	16	0,64	1.305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 tot ≤ 70	2.093	19	0,42	2.106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 tot ≤ 90	1.661	17	0,44	1.703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 tot ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 tot ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Afkortingen: N = aantal proefpersonen; mITT-populatie van totale onderzoeksperiode; n = aantal patiënten in subgroep

*HR niet berekend indien het aantal voorvallen < 5 in één behandelingsgroep.

^a Bij behandeling: Tijd vanaf de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot de laatste dosis plus 3 dagen.

In subgroepanalyses, voor proefpersonen in de 60 mg behandelingsgroep van wie de dosis werd vermindert tot 30 mg in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek voor lichaamsgewicht ≤ 60 kg, matig ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers, hadden 104 (3,05% per jaar) proefpersonen op een verminderde dosis van 30 mg edoxaban en 166 (4,85% per jaar) proefpersonen met een verminderde warfarinedosis een ernstige bloeding [HR (95% BI): 0,63 (0,50; 0,81)].

In het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek was er een significante verbetering in het netto klinische resultaat (eerste beroerte, SEE, ernstige bloeding, of mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak; mITT-populatie, totale onderzoeksperiode) ten gunste van edoxaban, HR (95% BI): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024, wanneer 60 mg edoxaban behandelingsgroep werd vergeleken met warfarine.

Behandeling van DVT, behandeling van PE en de preventie van herhaalde DVT en PE (VTE)

Het klinische programma met edoxaban voor veneuze trombo-embolie (VTE) werd ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van edoxaban aan te tonen bij de behandeling van DVT en PE, en de preventie van herhaalde DVT en PE.

In het centrale Hokusai-VTE onderzoek werden 8.292 proefpersonen gerandomiseerd. Eerste werden ze behandeld met heparine (enoxaparine of niet-gefractioneerde heparine) en dan met eenmaal daags 60 mg edoxaban of het vergelijkende geneesmiddel. In de groep met het vergelijkende geneesmiddel hebben proefpersonen de eerste behandeling met heparine gelijktijdig met warfarine ontvangen, getitreerd tot een beoogde INR van 2,0 tot 3,0, gevolgd door alleen warfarine. De duur van de behandeling was 3 tot maximaal 12 maanden, bepaald door de onderzoeker op basis van de klinische kenmerken van de patiënt.

De meerderheid van de met edoxaban behandelde patiënten was blank (69,6%) en Aziatisch (21,0%), 3,8% was zwart, 5,3% was gecategoriseerd als ander ras.

De duur van de behandeling was ten minste 3 maanden voor 3.718 (91,6%) proefpersonen op edoxaban *versus* 3.727 (91,4%) proefpersonen op warfarine; ten minste 6 maanden voor 3.495 (86,1%) proefpersonen op edoxaban *versus* 3.491 (85,6%) proefpersonen op warfarine; en 12 maanden voor 1.643 (40,5%) proefpersonen op edoxaban *versus* 1.659 (40,4%) proefpersonen op warfarine.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het recidief van symptomatische VTE, gedefinieerd als de samenstelling van herhaalde symptomatische DVT, niet-fatale symptomatische PE en fatale PE bij proefpersonen tijdens de onderzoeksperiode van 12 maanden. Secundaire werkzaamheidsresultaten omvatten het samengestelde klinische resultaat van recidiverende VTE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak.

Eenmaal daags 30 mg edoxaban werd gebruikt voor proefpersonen met een of meer van de volgende klinische factoren: matig ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 30 - 50 ml/min), lichaamsgewicht ≤ 60 kg; gelijktijdig gebruik van specifieke P-gp-remmers.

In het Hokusai-VTE onderzoek (Tabel 10) werd aangetoond dat edoxaban niet-inferieur was ten opzichte van warfarine voor het primaire werkzaamheidsresultaat, herhaalde VTE, wat zich voordeed bij 130 van 4.118 proefpersonen (3,2%) in de edoxabangroep *versus* 146 van 4.122 proefpersonen (3,5%) in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,89 (0,70; 1,13); p < 0,0001 voor niet-inferioriteit]. In de warfarinegroep was de mediane TTR (tijd in therapeutisch bereik; INR 2,0 tot 3,0) 65,6%. Voor

proefpersonen die PE vertoonden (met of zonder DVT), hadden 47 (2,8%) proefpersonen op edoxaban en 65 (3,9%) proefpersonen op warfarine een herhaalde VTE [HR (95% BI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten uit het Hokusai-VTE onderzoek - mITT-populatie, totale onderzoeksperiode

Primair eindpunt ^a	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) (N = 4.118)	Warfarine (N = 4.122)	Edoxaban versus warfarine HR (95% BI) ^b p-waarde ^c
Alle proefpersonen met symptomatische herhaalde VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-waarde < 0,0001 (niet-inferioriteit)
PE met of zonder DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fatale PE of overlijden waar PE niet uitgesloten kan worden	24 (0,6)	24 (0,6)	
Niet-fatale PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Alleen DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; DVT = diepveneuze trombose; mITT = gemodificeerde *intent-to-treat*; HR = Hazard Ratio *versus* warfarine; n = aantal proefpersonen met voorvallen; N = aantal proefpersonen in mITT-populatie; PE = pulmonaire embolie; VTE = voorvallen van veneuze trombo-embolie.

- ^a Het primaire werkzaamheidseindpunt is beoordeelde symptomatische herhaalde VTE (d.w.z. het samengestelde eindpunt van DVT, niet-fatale PE en fatale PE).
- ^b HR, tweezijdig BI zijn gebaseerd op het proportionele risico-regressiemodel van Cox, met inbegrip van behandeling en de volgende randomisatie-stratificatiefactoren als covariaten: diagnose gesteld (PE met of zonder DVT, alleen DVT), risicofactoren bij aanvang (tijdelijke factoren, alle overige) en de noodzaak van een dosis van 30 mg edoxaban/edoxabanplacebo bij de randomisatie (ja/nee).
- ^c De p-waarde is voor de vooraf gedefinieerde niet-inferioriteitsmarge van 1,5.

Voor de proefpersonen van wie de dosis werd verminderd tot 30 mg (voornamelijk laag lichaamsgewicht of nierfunctie) hadden 15 proefpersonen (2,1%) op edoxaban en 22 (3,1%) op warfarine een herhaalde VTE [HR (95% BI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Het secundaire samengestelde eindpunt van herhaalde VTE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak trad op bij 138 proefpersonen (3,4%) in de edoxabangroep en 158 proefpersonen (3,9%) in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,87 (0,70; 1,10)].

De resultaten voor mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) bij Hokusai-VTE waren 136 (3,3%) voor proefpersonen die 60 mg edoxaban namen (30 mg dosis verminderd) ten opzichte van 130 (3,2%) voor warfarine.

In een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van PE-proefpersonen werden 447 (30,6%) en 483 (32,2%) van respectievelijk met edoxaban en warfarine behandelde proefpersonen geïdentificeerd als PE en NT-proBNP \geq 500 pg/ml hebbend. Het primaire werkzaamheidsresultaat trad op bij 14 (3,1%) en 30 (6,2%) van proefpersonen op respectievelijk edoxaban en warfarine, [HR (95% BI): 0,50 (0,26; 0,94)].

De werkzaamheidsresultaten voor vooraf gespecificeerde grote subgroepen (met de benodigde dosisverlaging), waaronder leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en nierfunctiestatus, kwamen overeen met de primaire werkzaamheidsresultaten voor de totale tijdens de studie bestudeerde populatie.

Veiligheid bij patiënten met VTE (DVT en PE) bij Hokusai-VTE

Het primaire veiligheidseindpunt was klinisch relevante bloeding (ernstig of klinisch relevant niet-ernstig).

Tabel 11 geeft een overzicht van de beoordeelde gevallen van bloedingen voor de veiligheidsanalyse tijdens de periode van behandelen.

Er was een significante risicovermindering ten gunste van edoxaban in vergelijking met warfarine voor het primaire veiligheidseindpunt van klinisch relevante bloeding, een samenstelling van ernstige bloeding of klinisch relevante niet-ernstige bloeding (CRNM), die zich bij 349 van 4.118 proefpersonen (8,5%) in de edoxabangroep en bij 423 van 4.122 proefpersonen (10,3%) in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 voor superioriteit] voordeden.

Tabel 11: Bloedingen in Hokusai-VTE onderzoek - Veiligheidsanalyse tijdens de behandelperiode^a

	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verminderd) (N = 4.118)	Warfarine (N = 4.122)
Klinisch relevante bloeding (ernstig en CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% BI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-waarde	0,004 (voor superioriteit)	
Ernstige bloeding n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% BI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH fataal	0	6 (0,1)
ICH niet-fataal	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM bloeding		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% BI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Alle bloeding		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
HR (95% BI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Afkortingen: ICH = intracraniale hemorragie, HR = Hazard Ratio *versus* warfarine; BI = betrouwbaarheidsinterval; N = aantal proefpersonen in veiligheidspopulatie; n = aantal voorvallen; CRNM = clinically relevant non-major (klinisch relevant niet-ernstig)

- ^a Periode van behandelen: Tijd vanaf eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot laatste dosis plus 3 dagen.
- ^b Primaire veiligheidseindpunten: Klinisch relevante bloeding (samenstelling van ernstige en klinisch relevante niet-ernstige bloeding).

In subgroepanalyses, voor proefpersonen van wie de dosis werd verminderd tot 30 mg in het Hokusai-VTE onderzoek voor lichaamsgewicht \leq 60 kg, matig ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers, hadden 58 (7,9% per jaar) proefpersonen op een verminderde dosis van 30 mg edoxaban en 92 (12,8% per jaar) proefpersonen met warfarine een ernstig bloedingsvoorval of CRNM-voorval [HR (95% BI): 0,62 (0,44; 0,86)].

In het Hokusai-VTE onderzoek was het netto klinische resultaat (herhaalde VTE, ernstige bloeding of mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak; mITT-populatie, totale onderzoeksperiode) HR (95% BI) 1,00 (0,85; 1,18) wanneer edoxaban werd vergeleken met warfarine.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met edoxaban in één of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten ter preventie van arteriële trombose, behandeling van trombo-embolie en preventie van trombo-embolie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Edoxaban wordt geabsorbeerd met piekplasmaconcentraties binnen 1 - 2 uur. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 62%. Voedsel verhoogt piekblootstelling in verschillende mate, maar heeft een minimaal effect op totale blootstelling. Edoxaban werd met of zonder voedsel toegediend in de ENGAGE AF-TIMI 48 en Hokusai-VTE onderzoeken. Edoxaban is slecht oplosbaar bij een pH van 6,0 of hoger. Gelijktijdige toediening van protonpompremmers had geen relevante invloed op blootstelling van edoxaban.

Distributie

De dispositie is bifasisch. Het distributievolume is 107 (19,9) l gemiddeld (SD).

De in-vitrobinding aan plasma-eiwit is ongeveer 55%. Er is geen klinisch relevante accumulatie van edoxaban (accumulatieverhouding 1,14) met eenmaal daagse dosering. *Steady state* concentraties worden binnen 3 dagen bereikt.

Biotransformatie

Onveranderd edoxaban is de belangrijkste vorm in plasma. Edoxaban wordt gemetaboliseerd via hydrolyse (gemedieerd door carboxylesterase 1), conjugatie of oxidatie door CYP3A4/5 (< 10%). Edoxaban heeft drie actieve metabolieten; de voornaamste metaboliet (M-4), gevormd door hydrolyse, is actief en bereikt minder dan 10% van de blootstelling van de moedermolecule bij gezonde proefpersonen. Blootstelling aan de andere metabolieten is minder dan 5%. Edoxaban is een substraat voor de effluxtransporter P-glycoproteïne (P-gp), maar geen substraat voor opnametransporters, zoals organische aniontransporter polypeptide OATP1B1, organische aniontransporters OAT1 of OAT3, of organische kationtransporter OCT2. De actieve metaboliet ervan is een substraat voor OATP1B1.

Eliminatie

Bij gezonde proefpersonen wordt de totale klaring geraamd op 22 (\pm 3) l/uur; 50% wordt renaal geklaard (11 l/uur). Renale klaring neemt ongeveer 35% van de toegediende dosis voor zijn rekening. Metabolisme en gal-/intestinale uitscheiding nemen de resterende klaring voor hun rekening. De $t_{1/2}$ voor orale toediening is 10 - 14 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Edoxaban vertoont ongeveer dosis-proportionele farmacokinetiek voor doses van 15 mg tot 60 mg bij gezonde proefpersonen.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Na rekening te hebben gehouden met de nierfunctie en het lichaamsgewicht, had de leeftijd geen extra klinisch significant effect op de farmacokinetiek van edoxaban in een farmacokinetische analyse van de populatie van het centrale Fase 3-onderzoek bij nvAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Geslacht

Na rekening te hebben gehouden met het lichaamsgewicht, had het geslacht geen extra klinisch significant effect op de farmacokinetiek van edoxaban in een farmacokinetische analyse van de populatie van het centrale Fase 3-onderzoek bij nvAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnische origine

In een farmacokinetische analyse van de populatie van het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek, waren piek- en totale blootstelling bij Aziatische patiënten en niet-Aziatische patiënten vergelijkbaar.

Nierfunctiestoornis

De AUC's van plasma voor proefpersonen met lichte (CrCL > 50 - 80 ml/min), matig ernstige (CrCL 30 - 50 ml/min) en ernstige (CrCL < 30 ml/min maar geen dialyse ondergaand) nierfunctiestoornis waren met respectievelijk 32%, 74% en 72% verhoogd in relatie tot proefpersonen met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis wijzigt het metaboliëtenprofiel en wordt een grotere kwantiteit van actieve metaboliëten gevormd.

Er is een lineair verband tussen plasmaconcentratie van edoxaban en anti-FXa-activiteit, ongeacht de nierfunctie.

Proefpersonen met ESRD die peritoneale dialyse ondergingen, hadden 93% hogere totale blootstelling in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Populatie PK-modellering geeft aan dat blootstelling ongeveer verdubbelt bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 15 - 29 ml/min) in relatie tot patiënten met een normale nierfunctie.

Anti-FXa-activiteit volgens categorie van CrCL

Tabel 12 hieronder geeft voor elke indicatie de anti-factor Xa-activiteit van edoxaban volgens categorie van CrCL.

Tabel 12: Anti-FXa-activiteit van edoxaban volgens creatinineklaring

Dosis edoxaban	CrCL (ml/min)	Anti-FXa-activiteit van edoxaban na de dosis (IE/ml) ¹	Anti-FXa-activiteit van edoxaban vóór de dosis (IE/ml) ²
Mediaan [2,5 - 97,5% bereik]			
Preventie van beroerte en systemische embolie: nvAF			
30 mg eenmaal daags	≥ 30 tot ≤ 50	2,92 [0,33 - 5,88]	0,53 [0,11 - 2,06]
60 mg eenmaal daags*	> 50 tot ≤ 70	4,52 [0,38 - 7,64]	0,83 [0,16 - 2,61]
	> 70 tot ≤ 90	4,12 [0,19 - 7,55]	0,68 [0,05 - 2,33]
	> 90 tot ≤ 110	3,82 [0,36 - 7,39]	0,60 [0,14 - 3,57]
	> 110 tot ≤ 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]
Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTE)			
30 mg eenmaal daags	≥ 30 tot ≤ 50	2,21 [0,14 - 4,47]	0,22 [0,00 - 1,09]
60 mg eenmaal daags*	> 50 tot ≤ 70	3,42 [0,19 - 6,13]	0,34 [0,00 - 3,10]
	> 70 tot ≤ 90	2,97 [0,24 - 5,82]	0,24 [0,00 - 1,77]
	> 90 tot ≤ 110	2,82 [0,14 - 5,31]	0,20 [0,00 - 2,52]
	> 110 tot ≤ 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]

*Dosisverlaging tot 30 mg voor laag lichaamsgewicht ≤ 60 kg of specifieke gelijktijdige P-glycoproteïne (P-gp)-remmers

¹ Na de dosis komt overeen met C_{\max} (na de dosis werden monsters 1 - 3 uur na toediening van edoxaban afgenomen)

² Vóór de dosis komt overeen met C_{\min}

Hoewel voor de behandeling met edoxaban geen routinematige controle nodig is, kan het effect op anticoagulatie worden geschat door een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor Xa-bepaling. Deze evaluatie kan zinvol zijn in uitzonderlijke situaties, waarbij kennis van blootstelling aan edoxaban kan bijdragen aan het nemen van klinische beslissingen, zoals bijv. bij overdosering en spoedoperatie (zie ook rubriek 4.4).

Hemodialyse

Een 4 uur durende hemodialysesessie verminderde de totale blootstellingen aan edoxaban met minder dan 9%.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis vertoonden vergelijkbare farmacokinetiek en farmacodynamica ten opzichte van hun overeenkomende gezonde controlegroep. Edoxaban is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Lichaamsgewicht

Bij een farmacokinetische analyse van de populatie van het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek bij nvAF waren C_{\max} en AUC bij patiënten met een mediaan laag lichaamsgewicht (55 kg) respectievelijk verhoogd met 40% en 13% in vergelijking met patiënten met een mediaan hoog lichaamsgewicht (84 kg). In Fase 3 klinische onderzoeken (zowel nvAF- als VTE-indicaties) hadden patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 60 kg een 50% edoxabandosisvermindering, en hadden een soortgelijke werkzaamheid en minder bloeding in vergelijking met warfarine.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

PT, INR, aPTT en anti-factor Xa correleren lineair met edoxabanconcentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel of fototoxiciteit.

Reproductietoxicologie

Edoxaban vertoonde vaginale bloeding bij hogere doses bij ratten en konijnen maar had geen invloed op de reproductieve prestatie van moeder-/vaderratten.

Bij ratten werden geen effecten op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

Bij reproductieonderzoeken bij dieren, vertoonden konijnen verhoogde incidentie van galblaasverschillen bij een dosering van 200 mg/kg die ongeveer 65 keer de maximaal aanbevolen humane dosis (MRHD) van 60 mg/dag op basis van totaal lichaamsoppervlakte in mg/m^2 is. Verhoogde postimplantatiezwangerschapsverliezen deden zich voor bij ratten bij respectievelijk 300 mg/kg/dag (ongeveer 49 keer de MRHD) en bij konijnen bij 200 mg/kg/dag (ongeveer 65 keer de MRHD).

Edoxaban werd in de moedermelk van lacterende ratten uitgescheiden.

Environmental Risk Assessment (ERA – Milieu- en effectenbeoordeling)

De werkzame stof edoxabantosilaat is persistent in het milieu (voor instructies met betrekking tot het verwijderen zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Mannitol (E421)

Voorgegelatiniseerd zetmeel

Crospovidon

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)

Macrogol 8000

Titaandioxide (E171)

Talk

Carnaubawas

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen. Dozen van 10 filmomhulde tabletten.

PVC/aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 10 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/993/001

EU/1/15/993/016

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

17 oktober 2015

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lixiana 30 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat 30 mg edoxaban (als toсилаат).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze, ronde filmomhulde tabletten (8,5 mm diameter) met “DSC L30” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met een of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd ≥ 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA).

Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen (zie rubriek 4.4 voor hemodynamisch onstabiele patiënten met PE).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Preventie van beroerte en systemische embolie

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg edoxaban.

Behandeling met edoxaban bij patiënten met nvAF dient over een langere termijn te worden voortgezet.

Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTE)

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg edoxaban na aanvankelijk gebruik van parenteraal antistollingsmiddel gedurende ten minste 5 dagen (zie rubriek 5.1). Edoxaban en initiële parenterale anticoagulantia mogen niet gelijktijdig worden toegediend.

De duur van de therapie voor de behandeling van DVT en PE (veneuze trombo-embolie, VTE), en preventie van herhaalde VTE dient per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloedingen (zie rubriek 4.4). Kortdurende therapie (ten minste 3 maanden) dient te worden gebaseerd op risicofactoren van tijdelijke aard (bijv. recente chirurgische ingreep, trauma, immobilisatie) en langere duur dient te zijn gebaseerd op permanente risicofactoren of idiopathische DVT of PE.

Voor nvAF en VTE is de aanbevolen dosis 30 mg edoxaban eenmaal daags bij patiënten met één of meerdere van de volgende klinische factoren:

- Matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCL) 15 - 50 ml/min)
- Laag lichaamsgewicht ≤ 60 kg
- Gelijktijdig gebruik van de volgende P-glycoproteïne (P-gp)-remmers: ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol.

Tabel 1: Samenvatting van dosering bij nvAF en VTE (DVT en PE)

Samenvattende leidraad voor dosering		
Aanbevolen dosis		eenmaal daags 60 mg
Dosisaanbeveling voor patiënten met een of meer van de volgende klinische factoren:		
Nierfunctiestoornis	<i>Matig ernstige of ernstige (CrCL 15 - 50 ml/min)</i>	eenmaal daags 30 mg
Laag lichaamsgewicht	≤ 60 kg	
P-gp-remmers	<i>Ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol</i>	

Gemiste dosis

Wanneer een dosis Lixiana niet op het voorziene tijdstip werd ingenomen, moet de dosis onmiddellijk genomen worden en wordt de volgende dag doorgegaan met de aanbevolen eenmaal daagse inname. De patiënt mag niet het dubbele van de voorgeschreven dosis op dezelfde dag nemen om de overgeslagen dosis in te halen.

Overschakelen naar en van Lixiana

Voortzetting van de antistollingstherapie is belangrijk bij patiënten met nvAF en VTE. Er kunnen zich situaties voordoen die een verandering in de antistollingstherapie rechtvaardigen (Tabel 2).

Tabel 2: Overschakelen

Overschakelen naar Lixiana		
Van	Naar	Aanbeveling
Vitamine K-antagonist (VKA)	Lixiana	Stop met de VKA en start met Lixiana wanneer de internationale genormaliseerde ratio (INR) $\leq 2,5$ is.
Orale antistollingsmiddelen anders dan VKA <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroxaban • apixaban 	Lixiana	Stop met dabigatran, rivaroxaban of apixaban en start met Lixiana op het moment van de volgende dosis van het orale antistollingsmiddel (zie rubriek 5.1).
Parenterale antistollingsmiddelen	Lixiana	Deze geneesmiddelen dienen niet gelijktijdig te worden toegediend. Subcutaan antistollingsmiddel (d.w.z. LMWH, zoals fondaparinux): Stop met het subcutane antistollingsmiddel en start met Lixiana op het tijdstip van de volgende geplande subcutane dosis van het antistollingsmiddel.
		Intraveneuze niet-gefractioneerde heparine (UFH): Stop met de infusie en start 4 uur later met Lixiana.

Overschakelen van Lixiana		
Van	Naar	Aanbeveling
Lixiana	Vitamine K-antagonist (VKA)	<p>Het kan gebeuren dat de anticoagulatie tijdens de overschakeling van Lixiana naar VKA inadequaat is. Tijdens elke overschakeling naar een alternatief antistollingsmiddel moet een adequate anticoagulatie continu verzekerd zijn.</p> <p><i>Orale optie:</i> Dien voor patiënten die op dit moment op een dosis van 60 mg staan, een dosis van eenmaal daags 30 mg Lixiana samen met een geschikte VKA-dosis toe.</p> <p>Dien voor patiënten die nu op een dosis van 30 mg staan (voor een of meer van de volgende klinische factoren: matig ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 15 - 50 ml/min), laag lichaamsgewicht of gebruik met bepaalde P-gp-remmers), een eenmaal daagse dosis van 15 mg Lixiana samen met een geschikte VKA-dosis toe.</p> <p>Patiënten dienen geen oplaaddosis van VKA te nemen om snel een stabiele INR tussen 2 en 3 te bereiken. Men wordt geadviseerd rekening te houden met de onderhoudsdosis van VKA en als de patiënt voorheen een VKA nam of een geldig INR-gestuurd VKA-behandelingsalgoritme te gebruiken, conform de lokale praktijk.</p> <p>Zodra een INR van $\geq 2,0$ is bereikt, dient te worden gestopt met Lixiana. De meeste patiënten (85%) zouden binnen de 14 dagen na gelijktijdige toediening van Lixiana en VKA een INR van $\geq 2,0$ moeten kunnen bereiken. Na 14 dagen wordt geadviseerd te stoppen met Lixiana en de VKA voort te zetten en te titreren om een INR tussen 2 en 3 te bereiken.</p> <p>Het is raadzaam tijdens de eerste 14 dagen van gelijktijdige therapie de INR ten minste 3 keer te meten kort vóór inname van de dagelijkse dosis van Lixiana om de invloed van Lixiana op de INR-metingen tot een minimum te beperken. Bij gelijktijdige therapie met Lixiana en VKA, kan de INR tot maximaal 46% verhogen na de dosis van Lixiana.</p> <p><i>Parenterale optie:</i> Stop met Lixiana en dien een parenteraal antistollingsmiddel en VKA toe op het tijdstip van de volgende geplande dosis Lixiana. Zodra een stabiele INR van $\geq 2,0$ is bereikt, wordt de toediening van het parenterale antistollingsmiddel gestopt en de VKA-therapie wordt voortgezet.</p>

Overschakelen van Lixiana		
Van	Naar	Aanbeveling
Lixiana	Orale antistollingsmiddelen anders dan VKA	Stop met Lixiana en start met het niet-VKA antistollingsmiddel op het tijdstip van de volgende geplande dosis Lixiana.
Lixiana	Parenterale antistollingsmiddelen	Deze middelen mogen niet gelijktijdig toegediend worden. Stop met Lixiana en start met het parenterale antistollingsmiddel op het tijdstip van de volgende geplande dosis Lixiana.

Speciale populaties

Beoordeling van nierfunctie:

- De nierfunctie moet bij alle patiënten worden beoordeeld door de creatinineklaring (CrCL) te berekenen voordat behandeling met Lixiana wordt ingesteld om patiënten met terminale nierziekte (d.w.z. CrCL < 15 ml/min) uit te sluiten, om de juiste dosis Lixiana te gebruiken bij patiënten met CrCL 15 - 50 ml/min (30 mg eenmaal daags), bij patiënten met CrCL > 50 ml/min (60 mg eenmaal daags) en wanneer een beslissing wordt genomen over het gebruik van Lixiana bij patiënten met een verhoogde creatinineklaring (zie rubriek 4.4).
- De nierfunctie moet ook worden beoordeeld wanneer een verandering in de nierfunctie wordt vermoed tijdens behandeling (bijv. hypovolemie, dehydratie en in geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen).

De methode die werd gebruikt voor het schatten van de nierfunctie (CrCL in ml/min) tijdens de klinische ontwikkeling van Lixiana was de Cockcroft-Gault-methode. De formule is als volgt:

- Voor creatinine in µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{leeftijd [jaar]}) \times \text{gewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})}{\text{serumcreatinine } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Voor creatinine in mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{leeftijd [jaar]}) \times \text{gewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})}{72 \times \text{serumcreatinine [mg/dl]}}$$

Deze methode wordt aanbevolen voor de beoordeling van de CrCL van patiënten vóór en tijdens behandeling met Lixiana.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis (CrCL > 50 - 80 ml/min) is de aanbevolen dosis eenmaal daags 60 mg Lixiana.

Bij patiënten met matig ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 15 - 50 ml/min) is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg Lixiana (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met terminale nierziekte (ESRD) (CrCL < 15 ml/min) of dialysepatiënten, wordt het gebruik van Lixiana niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Lixiana is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis wordt Lixiana niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis is de aanbevolen dosis eenmaal daags 60 mg Lixiana (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van Lixiana (zie rubriek 4.4).

Patiënten met verhoogde leverenzymwaarden (ALT/AST > 2 x ULN) of totaal bilirubine \geq 1,5 x ULN werden uitgesloten in klinische studies. Daarom dient men bij deze patiëntengroep voorzichtig te zijn met het gebruik van Lixiana (zie rubriek 4.4 en 5.2). Leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd voordat Lixiana mag worden toegediend.

Lichaamsgewicht

Voor patiënten met een lichaamsgewicht \leq 60 kg, is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg Lixiana (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

Er is geen dosisverlaging vereist (zie rubriek 5.2).

Geslacht

Er is geen dosisverlaging vereist (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdig gebruik van Lixiana met P-glycoproteïne (P-gp)-remmers

Bij patiënten die Lixiana en de volgende P-gp-remmers gelijktijdig nemen: ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol, is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg Lixiana (zie rubriek 4.5). Voor gelijktijdig gebruik van amiodaron, kinidine of verapamil is geen dosisverlaging nodig (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van Lixiana met andere P-gp-remmers, inclusief HIV-proteaseremmers, werd niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lixiana bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Lixiana kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Klinisch significante actieve bloeding.
- Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen.
- Letsel of een aandoening, die beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding. Hierbij kan het gaan om huidige of recente zweervorming in het maagdarmkanaal, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico, recent hersen- of spinaal letsel, recente hersenoperatie of een spinale of oftalmologische operatie, recente intracraniale bloeding, bekende of vermoede slokdarmspataders, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysmata of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen.
- Ernstige hypertensie die niet onder controle is.
- Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen zoals niet-gefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewichtheparines (enoxaparine, dalteparine, enz.), heparinederivaten (fondaparinux, enz.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, dabigatran etexilaat, rivaroxaban, apixaban, enz.) wordt niet aanbevolen tenzij in het specifieke geval dat er van oraal antistollingsmiddel wordt gewisseld (zie rubriek 4.2) of als UFH wordt gegeven in een dosis die nodig is om een centrale veneuze of arteriële katheter open te houden (zie rubriek 4.5).

- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lixiana 15 mg is niet geïndiceerd als monotherapie, omdat het kan leiden tot een verminderde werkzaamheid. Het is uitsluitend geïndiceerd in het overschakelingsproces van Lixiana 30 mg (patiënten met één of meerdere klinische factoren voor verhoogde blootstelling; zie tabel 1) naar VKA, in combinatie met een geschikte VKA-dosis (zie tabel 2, rubriek 4.2).

Risico op bloedingen

Edoxaban verhoogt het risico op bloeding en kan ernstige, mogelijk fatale bloeding veroorzaken. Voor Lixiana wordt, net als voor andere antistollingsmiddelen, aanbevolen het bij patiënten met een verhoogd risico op bloeding met voorzichtigheid te gebruiken. Toediening van Lixiana dient gestaakt te worden als ernstige bloedingen optreden (zie rubriek 4.8 en 4.9).

In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijv. epistaxis, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien tijdens langdurige behandeling met edoxaban in vergelijking met behandeling met VKA. Daarom kan, naast adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht.

Verschillende subgroepen van patiënten, zoals hieronder beschreven, hebben een verhoogd risico op bloedingen. Deze patiënten moeten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van complicaties veroorzaakt door bloedingen en anemie (zie rubriek 4.8). Bij elke onverklaarbare daling in hemoglobine of bloeddruk dient gezocht te worden naar een bloedingslocatie.

Het antistollingseffect van edoxaban kan met standaardlaboratoriumtests niet op betrouwbare wijze worden gecontroleerd.

Een specifiek antistollingsonderdrukkend middel voor edoxaban is niet beschikbaar (zie rubriek 4.9).

Hemodialyse draagt niet significant bij aan de klaring van edoxaban (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

In verband met een mogelijk hoger risico op bloedingen dient men voorzichtig te zijn met de gelijktijdige toediening van Lixiana met acetylsalicylzuur (ASA) bij oudere patiënten (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornis

De plasma-AUC voor proefpersonen met lichte (CrCL > 50 - 80 ml/min), matig ernstige (CrCL 30 - 50 ml/min) en ernstige (CrCL < 30 ml/min maar zonder dialyse te ondergaan) nierfunctiestoornis was met respectievelijk 32%, 74% en 72% verhoogd in relatie tot proefpersonen met normale nierfunctie (zie rubriek 4.2 voor dosisverlaging).

Bij patiënten met terminale nierziekte of dialysepatiënten wordt Lixiana niet aangeraden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierfunctie bij nvAF

In vergelijking met een goede beheersing met warfarine is voor edoxaban een neiging tot verminderde werkzaamheid waargenomen bij een verhoogde creatinineklaring (zie rubriek 5.1). Daarom mag edoxaban alleen worden gebruikt bij patiënten met nvAF en een hoge creatinineklaring na een zorgvuldige evaluatie van het individuele trombo-embolische en bloedingsrisico.

Beoordeling van nierfunctie: CrCL moet bij alle patiënten worden gecontroleerd bij het begin van de behandeling en nadien wanneer dat klinisch aangewezen is (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Lixiana wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Bij patiënten met lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van Lixiana (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verhoogde leverenzymwaarden (ALT/AST > 2 x ULN) of totaal bilirubine \geq 1,5 x ULN werden uitgesloten in klinische studies. Daarom dient men bij deze patiëntengroep voorzichtig te zijn met het gebruik van Lixiana (zie rubriek 4.2 en 5.2). Voorafgaand aan het starten met Lixiana dienen leverfunctietests te worden uitgevoerd.

Voor patiënten die langer dan 1 jaar worden behandeld met Lixiana wordt periodieke controle van de leverfunctie geadviseerd.

Stoppen voor een chirurgische ingreep en andere interventies

Wanneer moet worden gestopt met anticoagulatie voor het verminderen van het risico op bloeding bij een chirurgische ingreep of andere procedures, dient zo snel mogelijk en bij voorkeur ten minste 24 uur vóór de procedure te worden gestopt met Lixiana.

Bij de beslissing of een procedure uitgesteld zou moeten worden tot 24 uur na de laatste dosis Lixiana, dient het verhoogde risico op bloeding te worden afgewogen tegen de urgentie van de interventie. Lixiana dient zodra adequate hemostase is vastgesteld na de chirurgische of andere procedures opnieuw te worden gestart, erop gelet dat de tijd tot begin van het therapeutische antistollingseffect van edoxaban 1 – 2 uur is. Overweeg de toediening van een parenteraal antistollingsmiddel wanneer er tijdens of na chirurgische interventie geen orale geneesmiddelen kunnen worden genomen en schakel vervolgens over op orale dagelijkse Lixiana (zie rubriek 4.2).

Antistollingsmiddelen, antibloedplaatjesmiddelen en trombolytica

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die van invloed zijn op hemostase kunnen het risico op bloeding verhogen. Deze omvatten acetylsalicylzuur (ASA), P2Y₁₂-bloedplaatjesremmers, andere antitrombotica, fibrinolytische therapie en chronische niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (zie rubriek 4.5).

Prothetische hartkleppen en matig ernstige tot ernstige mitralisstenose

Edoxaban is niet bestudeerd bij patiënten met mechanische hartkleppen, bij patiënten tijdens de eerste 3 maanden na implantatie van een bioprothetische hartklep, met of zonder atriumfibrilleren, of bij patiënten met matig ernstige tot ernstige mitralisstenose. Gebruik van edoxaban bij deze patiënten wordt daarom niet aangeraden.

Hemodynamisch onstabiele patiënten met PE, of patiënten bij wie trombolyse of pulmonale embolectomie noodzakelijk is

Lixiana wordt niet aanbevolen als een alternatief voor niet-gefractioneerde heparine bij patiënten met pulmonaire embolie die hemodynamisch onstabiel zijn of mogelijk trombolyse of pulmonale embolectomie ondergaan, aangezien de veiligheid en werkzaamheid van edoxaban niet zijn vastgesteld in deze klinische situaties.

Patiënten met actieve kanker

De werkzaamheid en veiligheid van edoxaban bij de behandeling en/of preventie van VTE bij patiënten met actieve kanker zijn niet vastgesteld.

Laboratorium coagulatieparameters

Hoewel voor de behandeling met edoxaban geen routinematige controle nodig is, kan het effect op anticoagulatie worden geschat door een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor Xa-bepaling. Deze evaluatie kan bijdragen aan het nemen van klinische beslissingen in specifieke situaties zoals bijv. bij overdosering en spoedoperatie (zie ook rubriek 5.2).

Edoxaban verlengt standaardstollingstests, zoals protrombinetijd (PT), INR, en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) als gevolg van FXa-remming. De veranderingen die worden waargenomen in deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis zijn echter gering, kunnen sterk variëren en

kunnen niet als parameter gebruikt worden bij het controleren van het anticoagulatie-effect van edoxaban.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Edoxaban wordt voornamelijk geabsorbeerd in het bovenste deel van het maagdarmkanaal. Geneesmiddelen of aandoeningen die de maaglediging of de darmmotiliteit verhogen kunnen hierdoor de desintegratie en absorptie van edoxaban verlagen.

P-gp-remmers

Edoxaban is een substraat voor de effluxtransporter P-gp. In farmacokinetische (PK) onderzoeken resulteerde gelijktijdige toediening van edoxaban met de P-gp-remmers: ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol, kinidine of verapamil in verhoogde plasmaconcentraties van edoxaban. Bij gelijktijdig gebruik van edoxaban met ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol is dosisverlaging tot eenmaal daags 30 mg nodig. Bij gelijktijdig gebruik van edoxaban met kinidine, verapamil of amiodaron is verlaging van de dosis op basis van klinische gegevens niet nodig (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van edoxaban met andere P-gp-remmers, inclusief HIV-proteaseremmers, is niet onderzocht.

Lixiana eenmaal daags 30 mg moet worden toegediend tijdens gelijktijdig gebruik met de volgende P-gp-remmers:

- *Ciclosporine*: Gelijktijdige toediening van een enkele dosis ciclosporine 500 mg met een enkele dosis edoxaban 60 mg verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 73% en 74%.
- *Dronedarone*: Tweemaal daags dronedarone 400 mg gedurende 7 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 5 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 85% en 46%.
- *Erytromycine*: Viermaal daags erytromycine 500 mg gedurende 8 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 7 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 85% en 68%.
- *Ketoconazol*: Eenmaal daags ketoconazol 400 mg gedurende 7 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 4 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 87% en 89%.

Lixiana eenmaal daags 60 mg wordt aanbevolen tijdens gelijktijdig gebruik met de volgende P-gp-remmers:

- *Kinidine*: Eenmaal daags kinidine 300 mg op Dag 1 en 4 en driemaal daags op Dag 2 en 3, met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 3, verhoogde respectievelijk de AUC van edoxaban gedurende 24 uur met 77% en C_{max} met 85%.
- *Verapamil*: Eenmaal daags verapamil 240 mg gedurende 11 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 10 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban met ongeveer 53%.
- *Amiodaron*: Gelijktijdige toediening van eenmaal daags amiodaron 400 mg met eenmaal daags edoxaban 60 mg verhoogde de AUC met 40% en de C_{max} met 66%. Dit werd niet beschouwd als zijnde klinisch significant. In het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek bij nvAF, kwamen de werkzaamheids- en veiligheidsresultaten overeen voor proefpersonen met en zonder gelijktijdig gebruik van amiodaron.

P-gp-inductoren

Gelijktijdige toediening van edoxaban met de P-gp-inductor rifampicine leidde tot een afname van de gemiddelde AUC-waarde voor edoxaban en een kortere halfwaardetijd, met mogelijke afname van de farmacodynamische effecten ervan. Het gelijktijdige gebruik van edoxaban met andere P-gp-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van edoxaban. Bij gelijktijdige toediening met P-gp-inductoren dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van edoxaban.

P-gp-substraten

Digoxine: Eenmaal daags edoxaban 60 mg op de dagen 1 tot 14 met gelijktijdige toediening van meerdere dagelijkse doses van tweemaal daags digoxine 0,25 mg (dag 8 en 9) en eenmaal daags 0,25 mg (dagen 10 tot 14) verhoogde de C_{max} van edoxaban met 17%, zonder enig significant effect op de AUC of nierklaring bij *steady state*. Wanneer de effecten van edoxaban op de PK van digoxine ook werden onderzocht, steeg de C_{max} van digoxine met ongeveer 28% en AUC met 7%. Dit werd niet gezien als klinisch relevant. Wanneer Lixiana wordt toegediend met digoxine is dosisaanpassing niet nodig.

Antistollingsmiddelen, plaatjesaggregatieremmers en NSAID's

Antistollingsmiddelen: Gelijktijdige toediening van edoxaban met andere antistollingsmiddelen is gecontra-indiceerd als gevolg van een verhoogd risico op bloeding (zie rubriek 4.3).

Acetylsalicylzuur (ASA): Gelijktijdige toediening van ASA (100 mg of 325 mg) en edoxaban verhoogde de bloedingstijd in relatie tot ieder geneesmiddel op zich. Gelijktijdige toediening van ASA in een hoge dosis (325 mg) verhoogde de *steady state* C_{max} en de AUC van edoxaban respectievelijk met 35% en 32%. Het gelijktijdige chronische gebruik van ASA in een hoge dosis (325 mg) met edoxaban wordt niet aangeraden. Gelijktijdige toediening van hogere doses dan 100 mg ASA dient uitsluitend onder medisch toezicht te worden uitgevoerd.

In klinische onderzoeken was gelijktijdig gebruik van ASA (lage dosis ≤ 100 mg/dag), andere antibloedplaatjesmiddelen en thienopyridines toegestaan en dit resulteerde in een ongeveer 2-voudige verhoging in ernstige bloedingen in vergelijking met geen gelijktijdig gebruik, hoewel in een soortgelijke mate in de edoxaban- en warfarinegroepen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van ASA in een lage dosis (≤ 100 mg) had geen invloed op de piek- of totale blootstelling van edoxaban hetzij na een enkele dosis of op *steady state*.

Edoxaban kan gelijktijdig met ASA in lage dosis (≤ 100 mg/dag) worden toegediend.

Bloedplaatjesremmers: In ENGAGE AF-TIMI 48 was gelijktijdig gebruik van thienopyridines (bijv. clopidogrel) monotherapie toegestaan en resulteerde in verhoogde klinisch relevante bloeding hoewel met een lager risico op bloeding voor edoxaban in vergelijking met warfarine (zie rubriek 4.4).

Er is zeer beperkte ervaring met het gebruik van edoxaban met duale antibloedplaatjestherapie of fibrinolytica.

NSAID's: Gelijktijdige toediening van naproxen en edoxaban verhoogde de bloedingstijd in relatie tot ieder geneesmiddel op zich. Naproxen had geen effect op de C_{max} en AUC van edoxaban. In klinische onderzoeken resulteerde gelijktijdige toediening van NSAID's in verhoogde klinisch relevante bloeding. Chronisch gebruik van NSAID's met edoxaban wordt niet aangeraden.

Effect van edoxaban op andere geneesmiddelen

Edoxaban verhoogde de C_{max} van gelijktijdig toegediende digoxine met 28%; de AUC werd echter niet beïnvloed. Edoxaban had geen effect op de C_{max} en AUC van kinidine.

Edoxaban verlaagde de C_{max} en AUC van gelijktijdig toegediend verapamil respectievelijk met 14% en 16%.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid en werkzaamheid van edoxaban zijn niet vastgesteld bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Vanwege de mogelijke reproductietoxiciteit, het inherente risico van bloedingen en aangezien edoxaban de placenta passeert, is Lixiana gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschap vermijden tijdens de behandeling met edoxaban.

Borstvoeding

De veiligheid en werkzaamheid van edoxaban zijn niet vastgesteld bij vrouwen die borstvoeding geven. Gegevens van dieren duiden erop dat edoxaban wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom is Lixiana gecontra-indiceerd in de periode dat een vrouw borstvoeding geeft (zie rubriek 4.3). Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd met edoxaban om de effecten op de vruchtbaarheid bij mensen te onderzoeken. In een studie naar de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten werden geen effecten gezien (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lixiana heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van edoxaban is geëvalueerd in twee Fase 3-onderzoeken waarbij 21.105 patiënten met nvAF (ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek) en 8.292 patiënten met VTE (DVT en PE) (Hokusai-VTE onderzoek) werden onderzocht.

De gemiddelde blootstelling aan edoxaban 60 mg (inclusief 30 mg dosis verlaagd) was 2,5 jaar onder 7.012 patiënten in ENGAGE AF-TIMI 48 en 251 dagen onder 4.118 patiënten in Hokusai-VTE. Bijwerkingen werden ondervonden door 2.256 (32,2%) van de patiënten die werden behandeld met edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek en 1.249 (30,3%) in het Hokusai-VTE onderzoek.

De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen in beide onderzoeken en die op basis van arbitraire termen gerelateerd werden aan bloeding door edoxaban 60 mg waren cutane wekedelenbloeding (maximaal 5,9%) en bloedneus (maximaal 4,7%), terwijl vaginale bloeding (9,0%) de vaakst voorkomende aan bloeding gerelateerde bijwerking was bij Hokusai-VTE alleen.

Bloeding kan zich op elke plek voordoen, en kan ernstig en zelfs fataal zijn (zie rubriek 4.4). Vaak optredende bijwerkingen voor edoxaban waren anemie, rash en abnormale leverfunctietests.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 geeft de lijst van bijwerkingen uit de twee centrale Fase 3-onderzoeken bij patiënten met VTE (DVT en PE) (Hokusai-VTE onderzoek) en AF (ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek) gecombineerd voor beide indicaties. De bijwerkingen worden geclassificeerd per systeem/orgaanklasse en frequentie, met behulp van de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Lijst van bijwerkingen voor nvAF en VTE

Systeem/orgaanklasse	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Anemie	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid	Soms
Anafylactische reactie	Zelden
Allergisch oedeem	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	
Intracraniale bloeding (ICH)	Soms
Subarachnoïdale bloeding	Zelden
Oogaandoeningen	
Conjunctiva/Sclerabloeding	Soms
Intra-oculaire hemorrhagie	Soms
Hartaandoeningen	
Pericardhemorrhagie	Zelden
Bloedvataandoeningen	
Overige hemorrhagie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Bloedneus	Vaak
Haemoptysis	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	
Bloeding in het onderste deel van het maagdarmkanaal	Vaak
Bloeding in het bovenste deel van het maagdarmkanaal	Vaak
Orale/Farynxbloeding	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Retroperitoneale hemorrhagie	Zelden
Lever- en galaandoeningen	
Bilirubine in bloed verhoogd	Vaak
Gammaglutamyltransferase verhoogd	Vaak
Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	Soms
Transaminasen verhoogd	Soms
Aspartaataminotransferase verhoogd	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Cutane wekedelenbloeding	Vaak
Rash	Vaak
Pruritus	Vaak
Urticaria	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Intramusculaire bloeding (geen compartimentsyndroom)	Zelden
Intra-articulaire hemorrhagie	Zelden

Systeem/orgaanklasse	Frequentie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Macroscopische hematurie/uretrale bloeding	Vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaginale bloeding ¹	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Bloeding op een injectieplaats	Vaak
Onderzoeken	
Leverfunctietest abnormaal	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Bloeding op de plaats van de chirurgische ingreep	Soms
Subdurale hemorragie	Zelden
Bloedverlies tijdens ingrepen	Zelden

¹ Rapportagepercentages zijn gebaseerd op de vrouwelijke populatie in klinische studies. Vaginale bloedingen werden vaak gemeld bij vrouwen onder de leeftijd van 50 jaar, terwijl het soms voorkwam bij vrouwen ouder dan 50 jaar.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme kan het gebruik van Lixiana geassocieerd zijn met een verhoogd risico op occulte of duidelijke bloedingen van elk weefsel of orgaan, die kunnen leiden tot posthemorragische anemie. De klachten, symptomen en ernst (inclusief fatale afloop) variëren afhankelijk van de locatie en mate of uitgebreidheid van de bloeding en/of anemie (zie rubriek 4.9 Behandeling van een bloeding). In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijv. epistaxis, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien tijdens langdurige behandeling met edoxaban in vergelijking met behandeling met een VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht. Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn bij bepaalde patiëntengroepen, bijvoorbeeld bij patiënten met ernstige arteriële hypertensie die niet onder controle is en/of die gelijktijdig een behandeling krijgen die de hemostase beïnvloedt (zie Risico op bloedingen in rubriek 4.4). Menstruele bloedingen kunnen intensiever worden en/of langer duren. Bloedingscomplicaties kunnen zich uiten in zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarde zwelling, dyspneu en onverklaarde shock. Bekende complicaties als gevolg van een ernstige bloeding, zoals compartimentsyndroom en nierfalen als gevolg van hypoperfusie, zijn gemeld voor Lixiana. Daarom moet bij de beoordeling van de conditie van patiënten die worden behandeld met anticoagulantia de mogelijkheid van een bloeding worden overwogen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten.

Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosering met edoxaban kan leiden tot hemorragie. Ervaring met gevallen van overdosering is zeer beperkt.

Een specifiek antidotum dat de farmacodynamische effecten van edoxaban tegengaat, is niet beschikbaar.

In geval van overdosering van edoxaban kan voor het verminderen van absorptie vroegtijdige toediening van actieve kool worden overwogen. Deze aanbeveling is gebaseerd op standaardbehandeling van overdosering van geneesmiddelen en beschikbare gegevens over gelijksoortige verbindingen daar het gebruik van actieve kool om absorptie van edoxaban te verminderen niet specifiek is bestudeerd in het klinische programma van edoxaban.

Behandeling van een bloeding

Mocht een bloeding complicatie optreden bij een patiënt die edoxaban krijgt, dan dient de volgende inname van edoxaban te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt, naargelang wat passend wordt geacht. Edoxaban heeft een halfwaardetijd van ongeveer 10 tot 14 uur (zie rubriek 5.2). Behandeling dient per patiënt te worden afgestemd op basis van de ernst en locatie van de hemorragie. Gepaste symptomatische behandeling kan naar behoefte worden gegeven, zoals mechanische compressie (bijv. voor ernstige epistaxis), chirurgische hemostase met procedures voor het onder controle brengen van bloedingen, suppletie van vocht en hemodynamische ondersteuning, bloedproducten (erythrocytenconcentraat of “fresh frozen” plasma, afhankelijk van de geassocieerde anemie of coagulopathie) of bloedplaatjes.

Voor een levensbedreigende bloeding die niet onder controle gebracht kan worden met de maatregelen zoals transfusie of hemostase, heeft de toediening van een 4-factor protrombinecomplex-concentraat (PCC) van 50 IE/kg aangetoond dat de effecten van Lixiana 30 minuten na voltooiing van de infusie worden tegengegaan.

Recombinant-factor VIIa (r-FVIIa) kan ook worden overwogen. Er is echter beperkte klinische ervaring met het gebruik van dit product bij personen die edoxaban ontvangen.

Bij ernstige bloedingen moet overleg met een stollingsexpert worden overwogen, indien deze op de locatie aanwezig is.

Protaminesulfaat en vitamine K hebben naar verwachting geen invloed op de antistollingswerking van edoxaban.

Er is geen ervaring met antifibrinolytische middelen (tranexaminezuur, aminocapronzuur) bij personen die edoxaban krijgen. Er is geen wetenschappelijke grond voor de werkzaamheid van, noch ervaring met het gebruik van systemische hemostatica (desmopressine, aprotinine) bij personen die edoxaban krijgen. Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is edoxaban naar verwachting niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige antitrombotica, ATC-code: **Nog niet toegewezen**.

Werkingsmechanisme

Edoxaban is een zeer selectieve, directe en reversibele remmer van factor Xa, het serineprotease in het gemeenschappelijke deel van de coagulatiecascade. Edoxaban remt vrije factor Xa en protrombinaseactiviteit. Remming van factor Xa in de coagulatiecascade vermindert het genereren van trombine, verlengt de stollingstijd en vermindert het risico op trombusvorming.

Farmacodynamische effecten

Edoxaban produceert een snel begin van de farmacodynamische effecten binnen 1 - 2 uur, wat overeen komt met piekblootstelling van edoxaban (C_{max}). De farmacodynamische effecten die worden gemeten door middel van anti-factor Xa-assay zijn voorspelbaar, en correleren met de dosis en de concentratie van edoxaban. Als gevolg van FXa-remming, verlengt edoxaban ook de stollingstijd in tests, zoals protrombinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT). Veranderingen die worden waargenomen in deze stollingstests zijn te verwachten bij de therapeutische dosis; deze veranderingen zijn echter klein, onderhevig aan een hoge mate van variabiliteit en niet bruikbaar bij het controleren van het antistollingseffect van edoxaban.

Effecten van coagulatiemarkers bij het overschakelen van rivaroxaban, dabigatran of apixaban naar edoxaban

In klinische farmacologieonderzoeken, hebben gezonde proefpersonen eenmaal daags 20 mg rivaroxaban, tweemaal daags 150 mg dabigatran of tweemaal daags 5 mg apixaban ontvangen, gevolgd door een enkele dosis van 60 mg edoxaban op Dag 4. Het effect op de protrombinetijd (PT) en andere coagulatiebiomarkers (bijv. anti-FXa, aPTT) werd gemeten. Na de overschakeling op edoxaban op Dag 4 kwam de PT overeen met Dag 3 van rivaroxaban en apixaban. Voor dabigatran werd hogere aPTT-activiteit waargenomen na toediening van edoxaban met eerdere behandeling met dabigatran ten opzichte van die na behandeling met alleen edoxaban. Dit wordt gezien als het gevolg van het overdrachteffect van de behandeling met dabigatran; dit heeft echter niet geleid tot een verlenging van de bloedingstijd.

Op basis van deze gegevens, bij het overschakelen van deze antistollingsmiddelen op edoxaban, kan de eerste dosis edoxaban worden geïnitieerd op het tijdstip van de volgende geplande dosis van het vorige antistollingsmiddel (zie rubriek 4.2).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van beroerte en systemische embolie

Het klinische programma van edoxaban voor atriumfibrilleren werd ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van twee dosisgroepen edoxaban aan te tonen in vergelijking met warfarine ter preventie van beroerte en systemische embolie bij proefpersonen met niet-valvulair atriumfibrilleren en bij een matig tot hoog risico op beroerte en systemische embolische voorvallen (SEE).

In het centrale ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (een voorvalgestuurd, Fase 3, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek met parallelle groepen) werden 21.105 proefpersonen, met een gemiddelde CHADS₂-score van 2,8, gerandomiseerd naar de behandelingsgroep van ofwel eenmaal daags 30 mg edoxaban of eenmaal daags 60 mg edoxaban of warfarine. Bij proefpersonen in beide behandelingsgroepen met edoxaban werd hun dosis gehalveerd wanneer een of meer van de volgende klinische factoren aanwezig waren: matig ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 30 - 50 ml/min), laag lichaamsgewicht (≤ 60 kg) of gelijktijdig gebruik van specifieke P-gp-remmers (verapamil, kinidine, dronedarone).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de samenstelling van beroerte en SEE.

Secundaire werkzaamheidseindpunten waren: Samenstelling van beroerte, SEE en cardiovasculaire (CV) mortaliteit; ernstige cardiovasculaire bijwerking (MACE), wat de samenstelling is van niet-fataal MI, niet-fatale beroerte, niet-fataal SEE en overlijden als gevolg van een CV oorzaak of bloeding; samenstelling van beroerte, SEE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak.

De mediane blootstelling van onderzoeksgeneesmiddel voor zowel de edoxaban 60 mg als 30 mg behandelingsgroepen was 2,5 jaar. De mediane onderzoeksfollow-up voor zowel de edoxaban 60 mg als 30 mg behandelingsgroepen was 2,8 jaar. De mediane blootstelling van proefpersonen was 15.471 proefpersoonjaren en 15.840 proefpersoonjaren voor de behandelingsgroepen van respectievelijk 60 mg en 30 mg; en de mediane proefpersoon follow-up was 19.191 proefpersoonjaren en 19.216 proefpersoonjaren voor de behandelingsgroepen van respectievelijk 60 mg en 30 mg.

In de warfarinegroep was de mediane TTR (tijd in therapeutisch bereik; INR 2,0 tot 3,0) 68,4%.

De hoofdanalyse van de werkzaamheid was gericht op het aantonen van de niet-inferioriteit van edoxaban *versus* warfarine bij eerste beroerte of SEE die optrad tijdens behandeling of binnen 3 dagen na inname van de laatste dosis in de gemodificeerde *intent-to-treat* (mITT)-populatie. Edoxaban 60 mg was niet-inferieur ten opzichte van warfarine voor het primaire werkzaamheidseindpunt van beroerte of SEE (bovengrens van de 97,5% BI van het HR was onder de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitsmarge van 1,38) (Tabel 4).

Tabel 4: Beroertes en systemische embolische voorvallen in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (mITT, bij behandeling)

Primair eindpunt	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) (N = 7.012)	Warfarine (N = 7.012)
Eerste beroerte/SEE^a		
n	182	232
Voorvalpercentage (%/jr) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% BI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-waarde voor niet-inferioriteit ^c	< 0,0001	
Eerste ischemische beroerte		
n	135	144
Voorvalpercentage (%/jr) ^b	0,87	0,93
HR (95% BI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Eerste hemorragische beroerte		
n	40	76
Voorvalpercentage (%/jr) ^b	0,26	0,49
HR (95% BI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Eerste SEE		
n (%/jr) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% BI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Afkortingen: HR = Hazard Ratio *versus* warfarine, BI = betrouwbaarheidsinterval, n = aantal voorvallen, mITT = gemodificeerde *intent-to-treat*, N = aantal proefpersonen in mITT-populatie, SEE = Systemic Embolic Event (systemisch embolisch voorval), jr = jaar.

^a Een proefpersoon kan in meerdere rijen zijn vertegenwoordigd.

^b Het voorvalpercentage (%/jr) wordt berekend als aantal voorvallen/proefpersoonjaren blootstelling.

^c De tweezijdige p-waarde is gebaseerd op de niet-inferioriteitsmarge van 1,38.

Tijdens de totale onderzoeksperiode in de ITT-populatie (analysezet voor het aantonen van superioriteit) kwamen beoordeelde beroerte of SEE voor bij 296 proefpersonen in de groep van edoxaban 60 mg (1,57% per jaar) en 337 proefpersonen in de warfarinegroep (1,80% per jaar). In vergelijking met proefpersonen behandeld met warfarine was het HR in de groep van edoxaban 60 mg 0,87 (99% BI: 0,71; 1,07; p = 0,08 voor superioriteit).

In subgroepanalyses, voor proefpersonen in de 60 mg behandelingsgroep van wie de dosis werd verlaagd tot 30 mg in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (voor lichaamsgewicht ≤ 60 kg, matig ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers), was het voorvalpercentage: 2,29% per jaar voor het primaire eindpunt, in vergelijking met het voorvalpercentage van 2,66% per jaar voor de overeenkomende proefpersonen in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,86 (0,66; 1,13)].

De werkzaamheidsresultaten voor vooraf gespecificeerde grote subgroepen (met de benodigde dosisverlaging), waaronder leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, nierfunctiestatus, eerdere beroerte of TIA, diabetes en P-gp-remmers kwamen over het algemeen overeen met de primaire werkzaamheidsresultaten voor de totale tijdens de studie bestudeerde populatie.

De Hazard Ratio (edoxaban 60 mg *versus* warfarine) voor het primaire eindpunt in de centra met een lagere gemiddelde INR-tijd in het beoogde bereik (INR TTR) voor warfarine was 0,73 – 0,80 voor de laagste 3 kwartielen (INR TTR ≤ 57,7% tot ≤ 73,9%). Het was 1,07 in centra met de beste controle van behandeling met warfarine (4^e kwartiel met > 73,9% van INR-waarden in het therapeutische bereik).

Er was een statistisch significante interactie tussen het effect van edoxaban *versus* warfarine op het resultaat van de hoofdstudie (beroerte/SEE) en de nierfunctie (p-waarde 0,0042; mITT, totale onderzoeksperiode).

Tabel 5 geeft ischemische beroertes/SEE weer volgens categorie van creatinineklaring bij patiënten met nvAF in ENGAGE AF-TIMI 48. In beide behandelingsgroepen is er een afnemend percentage voorvallen bij toenemende CrCL.

Tabel 5: Aantal ischemische beroertes/SEE volgens categorie van creatinineklaring in ENGAGE AF-TIMI 48, totale onderzoeksperiode van mITT-analyseset

CrCL-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvalle n	Voorval percentage (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorval percentage (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	63	1,89	1.305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 tot ≤ 70	2.093	85	1,51	2.106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 tot ≤ 90	1.661	45	0,99	1.703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 tot ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 tot ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Afkortingen: N = aantal proefpersonen; mITT-populatie van totale onderzoeksperiode; n = aantal patiënten in subgroep

*HR niet berekend indien het aantal voorvallen < 5 in één behandelingsgroep.

Binnen de subgroepen van nierfunctie kwamen de resultaten voor de secundaire werkzaamheidseindpunten overeen met die voor het primaire eindpunt.

Over de totale onderzoeksperiode van ITT werd een superioriteitstest uitgevoerd.

Beroerte en SEE traden bij minder proefpersonen in de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban dan bij de warfarinegroep op (respectievelijk 1,57% en 1,80% per jaar), met een HR van 0,87 (99% BI: 0,71; 1,07; p = 0,0807 voor superioriteit).

De voorgespecificeerde samengestelde eindpunten voor de vergelijking van de behandelingsgroep van 60 mg edoxaban met warfarine voor beroerte, SEE en CV-mortaliteit was HR (99% BI) 0,87 (0,76; 0,99), MACE 0,89 (0,78; 1,00), en beroerte, SEE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak 0,90 (0,80; 1,01).

De resultaten voor mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek waren 769 (3,99% per jaar) voor proefpersonen die 60 mg edoxaban (30 mg dosis verlaagd) gebruikten ten opzichte van 836 (4,35% per jaar) voor warfarine [HR (95% BI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) per subgroep van nierfunctie (edoxaban *versus* warfarine): CrCL 30 tot ≤ 50 ml/min [HR (95% BI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCL > 50 tot < 80 ml/min [HR (95% BI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCL ≥ 80 ml/min [HR (95% BI): 1,15 (0,95; 1,40)].

60 mg edoxaban (30 mg dosis verlaagd) resulteerde in een lager percentage van cardiovasculaire mortaliteit in vergelijking met warfarine [HR (95% BI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Beoordeelde werkzaamheidsgegevens voor cardiovasculaire mortaliteit per subgroep van nierfunctie (edoxaban *versus* warfarine): CrCL 30 tot ≤ 50 ml/min [HR (95% BI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCL > 50

tot < 80 ml/min [HR (95% BI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCL ≥ 80 ml/min [HR (95% BI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Veiligheid bij patiënten met nvAF bij ENGAGE AF-TIMI 48

Het primaire veiligheidseindpunt was ernstige bloeding.

In vergelijking met de warfarinegroep was er een aanzienlijke risicovermindering bij ernstige bloeding ten gunste van de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban (respectievelijk 2,75% en 3,43% per jaar) [HR (95% BI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], ICH (respectievelijk 0,39% en 0,85% per jaar) [HR (95% BI): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] en andere bloedingstypes (Tabel 6).

De vermindering in fatale bloedingen was ook significant voor de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban in vergelijking met de warfarinegroep (0,21% en 0,38%) [HR (95% BI): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 voor superioriteit], voornamelijk in verband met de vermindering van fatale ICH-bloedingen [HR (95% BI): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

Tabel 6: Bloedingen in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek - Veiligheidsanalyse bij behandeling

	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) (N = 7.012)	Warfarine (N = 7.012)
Ernstige bloeding		
n	418	524
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	2,75	3,43
HR (95% BI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-waarde	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	0,39	0,85
HR (95% BI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Fatale bloeding		
n	32	59
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	0,21	0,38
HR (95% BI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM bloeding		
n	1.214	1.396
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	8,67	10,15
HR (95% BI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Elke bevestigde bloeding^c		
n	1.865	2.114
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	14,15	16,40
HR (95% BI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Afkortingen: ICH = intracraniale hemorragie, HR = Hazard Ratio *versus* warfarine, BI = betrouwbaarheidsinterval, CRNM = *Clinically Relevant Non-Major* (klinisch relevant niet-ernstig), n = aantal proefpersonen met voorvallen, N = aantal proefpersonen in veiligheidspopulatie, jr = jaar.

^a Het voorvalpercentage (%/jr) wordt berekend als aantal voorvallen/proefpersoonjaren blootstelling.

^b ICH omvat primaire hemorragische beroerte, subarachnoïdale bloeding, epi-/subdurale bloeding en ischemische beroerte met ernstige hemorragische conversie. Alle ICH's die werden gerapporteerd op de eCRF-formulieren voor beoordeelde cerebrovasculaire en niet-intracraniale bloeding die werden bevestigd door de beoordelaars zijn opgenomen in de ICH-tellingen.

^c 'Elke bevestigde bloeding' omvat de bloedingen die door de beoordelaar werden gedefinieerd als klinisch manifest.

NB: Een proefpersoon kan in meerdere subcategorieën worden opgenomen als hij/zij een voorval heeft gehad voor deze categorieën. Het eerste voorval van elke categorie is opgenomen in de analyse.

Tabellen 7, 8 en 9 geven ernstige bloedingen, fatale bloedingen en intracraniale bloedingen volgens categorie van creatinineklaring bij patiënten met nvAF in ENGAGE AF-TIMI 48. In beide behandelingsgroepen is er een afnemend percentage voorvallen bij toenemende CrCL.

Tabel 7: Aantal voorvallen van ernstige bloeding volgens categorie van creatinineklaring in ENGAGE AF-TIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling^a

CrCL-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvalle n	Voorval percenta ge (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorval percenta ge (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	96	3,91	1.305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 tot ≤ 70	2.093	148	3,31	2.106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 tot ≤ 90	1.661	108	2,88	1.703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 tot ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 tot ≤ 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)

Tabel 8: Aantal gevallen van fatale bloeding volgens categorie van creatinineklaring in ENGAGE AF-TIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling^a

CrCL-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvalle n	Voorval percenta ge (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorval percenta ge (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	9	0,36	1.305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 tot ≤ 70	2.093	8	0,18	2.106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 tot ≤ 90	1.661	10	0,26	1.703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 tot ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 tot ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabel 9: Aantal gevallen van intracraniale bloeding volgens categorie van creatinineklaring in ENGAGE AF-TIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling^a

CrCL-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvalle n	Voorval percenta ge (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorval percenta ge (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	16	0,64	1.305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 tot ≤ 70	2.093	19	0,42	2.106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 tot ≤ 90	1.661	17	0,44	1.703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 tot ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 tot ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Afkortingen: N = aantal proefpersonen; mITT-populatie van totale onderzoeksperiode; n = aantal patiënten in subgroep

*HR niet berekend indien het aantal voorvallen < 5 in één behandelingsgroep.

^a Bij behandeling: Tijd vanaf de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot de laatste dosis plus 3 dagen.

In subgroepanalyses, voor proefpersonen in de 60 mg behandelingsgroep van wie de dosis werd vermindert tot 30 mg in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek voor lichaamsgewicht ≤ 60 kg, matig ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers, hadden 104 (3,05% per jaar) proefpersonen op een verminderde dosis van 30 mg edoxaban en 166 (4,85% per jaar) proefpersonen met een verminderde warfarinedosis een ernstige bloeding [HR (95% BI): 0,63 (0,50; 0,81)].

In het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek was er een significante verbetering in het netto klinische resultaat (eerste beroerte, SEE, ernstige bloeding, of mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak; mITT-populatie, totale onderzoeksperiode) ten gunste van edoxaban, HR (95% BI): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024, wanneer 60 mg edoxaban behandelingsgroep werd vergeleken met warfarine.

Behandeling van DVT, behandeling van PE en de preventie van herhaalde DVT en PE (VTE)

Het klinische programma met edoxaban voor veneuze trombo-embolie (VTE) werd ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van edoxaban aan te tonen bij de behandeling van DVT en PE, en de preventie van herhaalde DVT en PE.

In het centrale Hokusai-VTE onderzoek werden 8.292 proefpersonen gerandomiseerd. Eerste werden ze behandeld met heparine (enoxaparine of niet-gefractioneerde heparine) en dan met eenmaal daags 60 mg edoxaban of het vergelijkende geneesmiddel. In de groep met het vergelijkende geneesmiddel hebben proefpersonen de eerste behandeling met heparine gelijktijdig met warfarine ontvangen, getitreerd tot een beoogde INR van 2,0 tot 3,0, gevolgd door alleen warfarine. De duur van de behandeling was 3 tot maximaal 12 maanden, bepaald door de onderzoeker op basis van de klinische kenmerken van de patiënt.

De meerderheid van de met edoxaban behandelde patiënten was blank (69,6%) en Aziatisch (21,0%), 3,8% was zwart, 5,3% was gecategoriseerd als ander ras.

De duur van de behandeling was ten minste 3 maanden voor 3.718 (91,6%) proefpersonen op edoxaban *versus* 3.727 (91,4%) proefpersonen op warfarine; ten minste 6 maanden voor 3.495 (86,1%) proefpersonen op edoxaban *versus* 3.491 (85,6%) proefpersonen op warfarine; en 12 maanden voor 1.643 (40,5%) proefpersonen op edoxaban *versus* 1.659 (40,4%) proefpersonen op warfarine.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het recidief van symptomatische VTE, gedefinieerd als de samenstelling van herhaalde symptomatische DVT, niet-fatale symptomatische PE en fatale PE bij proefpersonen tijdens de onderzoeksperiode van 12 maanden. Secundaire werkzaamheidsresultaten omvatten het samengestelde klinische resultaat van recidiverende VTE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak.

Eenmaal daags 30 mg edoxaban werd gebruikt voor proefpersonen met een of meer van de volgende klinische factoren: matig ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 30 - 50 ml/min), lichaamsgewicht ≤ 60 kg; gelijktijdig gebruik van specifieke P-gp-remmers.

In het Hokusai-VTE onderzoek (Tabel 10) werd aangetoond dat edoxaban niet-inferieur was ten opzichte van warfarine voor het primaire werkzaamheidsresultaat, herhaalde VTE, wat zich voordeed bij 130 van 4.118 proefpersonen (3,2%) in de edoxabangroep *versus* 146 van 4.122 proefpersonen (3,5%) in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,89 (0,70; 1,13); p < 0,0001 voor niet-inferioriteit]. In de warfarinegroep was de mediane TTR (tijd in therapeutisch bereik; INR 2,0 tot 3,0) 65,6%. Voor

proefpersonen die PE vertoonden (met of zonder DVT), hadden 47 (2,8%) proefpersonen op edoxaban en 65 (3,9%) proefpersonen op warfarine een herhaalde VTE [HR (95% BI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten uit het Hokusai-VTE onderzoek - mITT-populatie, totale onderzoeksperiode

Primair eindpunt ^a	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) (N = 4.118)	Warfarine (N = 4.122)	Edoxaban versus warfarine HR (95% BI) ^b p-waarde ^c
Alle proefpersonen met symptomatische herhaalde VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-waarde < 0,0001 (niet-inferioriteit)
PE met of zonder DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fatale PE of overlijden waar PE niet uitgesloten kan worden	24 (0,6)	24 (0,6)	
Niet-fatale PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Alleen DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; DVT = diepveneuze trombose; mITT = gemodificeerde *intent-to-treat*; HR = Hazard Ratio *versus* warfarine; n = aantal proefpersonen met voorvallen; N = aantal proefpersonen in mITT-populatie; PE = pulmonaire embolie; VTE = voorvallen van veneuze trombo-embolie.

- ^a Het primaire werkzaamheidseindpunt is beoordeelde symptomatische herhaalde VTE (d.w.z. het samengestelde eindpunt van DVT, niet-fatale PE en fatale PE).
- ^b HR, tweezijdig BI zijn gebaseerd op het proportionele risico-regressiemodel van Cox, met inbegrip van behandeling en de volgende randomisatie-stratificatiefactoren als covariaten: diagnose gesteld (PE met of zonder DVT, alleen DVT), risicofactoren bij aanvang (tijdelijke factoren, alle overige) en de noodzaak van een dosis van 30 mg edoxaban/edoxabanplacebo bij de randomisatie (ja/nee).
- ^c De p-waarde is voor de vooraf gedefinieerde niet-inferioriteitsmarge van 1,5.

Voor de proefpersonen van wie de dosis werd verminderd tot 30 mg (voornamelijk laag lichaamsgewicht of nierfunctie) hadden 15 proefpersonen (2,1%) op edoxaban en 22 (3,1%) op warfarine een herhaalde VTE [HR (95% BI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Het secundaire samengestelde eindpunt van herhaalde VTE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak trad op bij 138 proefpersonen (3,4%) in de edoxabangroep en 158 proefpersonen (3,9%) in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,87 (0,70; 1,10)].

De resultaten voor mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) bij Hokusai-VTE waren 136 (3,3%) voor proefpersonen die 60 mg edoxaban namen (30 mg dosis verminderd) ten opzichte van 130 (3,2%) voor warfarine.

In een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van PE-proefpersonen werden 447 (30,6%) en 483 (32,2%) van respectievelijk met edoxaban en warfarine behandelde proefpersonen geïdentificeerd als PE en NT-proBNP \geq 500 pg/ml hebbend. Het primaire werkzaamheidsresultaat trad op bij 14 (3,1%) en 30 (6,2%) van proefpersonen op respectievelijk edoxaban en warfarine, [HR (95% BI): 0,50 (0,26; 0,94)].

De werkzaamheidsresultaten voor vooraf gespecificeerde grote subgroepen (met de benodigde dosisverlaging), waaronder leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en nierfunctiestatus, kwamen overeen met de primaire werkzaamheidsresultaten voor de totale tijdens de studie bestudeerde populatie.

Veiligheid bij patiënten met VTE (DVT en PE) bij Hokusai-VTE

Het primaire veiligheidseindpunt was klinisch relevante bloeding (ernstig of klinisch relevant niet-ernstig).

Tabel 11 geeft een overzicht van de beoordeelde gevallen van bloedingen voor de veiligheidsanalyse tijdens de periode van behandelen.

Er was een significante risicovermindering ten gunste van edoxaban in vergelijking met warfarine voor het primaire veiligheidseindpunt van klinisch relevante bloeding, een samenstelling van ernstige bloeding of klinisch relevante niet-ernstige bloeding (CRNM), die zich bij 349 van 4.118 proefpersonen (8,5%) in de edoxabangroep en bij 423 van 4.122 proefpersonen (10,3%) in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 voor superioriteit] voordeden.

Tabel 11: Bloedingen in Hokusai-VTE onderzoek - Veiligheidsanalyse tijdens de behandelperiode^a

	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verminderd) (N = 4.118)	Warfarine (N = 4.122)
Klinisch relevante bloeding (ernstig en CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% BI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-waarde	0,004 (voor superioriteit)	
Ernstige bloeding n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% BI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH fataal	0	6 (0,1)
ICH niet-fataal	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM bloeding		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% BI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Alle bloeding		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
HR (95% BI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Afkortingen: ICH = intracraniale hemorragie, HR = Hazard Ratio *versus* warfarine; BI = betrouwbaarheidsinterval; N = aantal proefpersonen in veiligheidspopulatie; n = aantal voorvallen; CRNM = clinically relevant non-major (klinisch relevant niet-ernstig)

- ^a Periode van behandelen: Tijd vanaf eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot laatste dosis plus 3 dagen.
- ^b Primaire veiligheidseindpunten: Klinisch relevante bloeding (samenstelling van ernstige en klinisch relevante niet-ernstige bloeding).

In subgroepanalyses, voor proefpersonen van wie de dosis werd verminderd tot 30 mg in het Hokusai-VTE onderzoek voor lichaamsgewicht ≤ 60 kg, matig ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers, hadden 58 (7,9% per jaar) proefpersonen op een verminderde dosis van 30 mg edoxaban en 92 (12,8% per jaar) proefpersonen met warfarine een ernstig bloedingsvoorval of CRNM-voorval [HR (95% BI): 0,62 (0,44; 0,86)].

In het Hokusai-VTE onderzoek was het netto klinische resultaat (herhaalde VTE, ernstige bloeding of mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak; mITT-populatie, totale onderzoeksperiode) HR (95% BI) 1,00 (0,85; 1,18) wanneer edoxaban werd vergeleken met warfarine.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met edoxaban in één of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten ter preventie van arteriële trombose, behandeling van trombo-embolie en preventie van trombo-embolie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Edoxaban wordt geabsorbeerd met piekplasmaconcentraties binnen 1 - 2 uur. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 62%. Voedsel verhoogt piekblootstelling in verschillende mate, maar heeft een minimaal effect op totale blootstelling. Edoxaban werd met of zonder voedsel toegediend in de ENGAGE AF-TIMI 48 en Hokusai-VTE onderzoeken. Edoxaban is slecht oplosbaar bij een pH van 6,0 of hoger. Gelijktijdige toediening van protonpompremmers had geen relevante invloed op blootstelling van edoxaban.

Distributie

De dispositie is bifasisch. Het distributievolume is 107 (19,9) l gemiddeld (SD).

De in-vitrobinding aan plasma-eiwit is ongeveer 55%. Er is geen klinisch relevante accumulatie van edoxaban (accumulatieverhouding 1,14) met eenmaal daagse dosering. *Steady state* concentraties worden binnen 3 dagen bereikt.

Biotransformatie

Onveranderd edoxaban is de belangrijkste vorm in plasma. Edoxaban wordt gemetaboliseerd via hydrolyse (gemedieerd door carboxylesterase 1), conjugatie of oxidatie door CYP3A4/5 (< 10%). Edoxaban heeft drie actieve metabolieten; de voornaamste metaboliet (M-4), gevormd door hydrolyse, is actief en bereikt minder dan 10% van de blootstelling van de moedermolecule bij gezonde proefpersonen. Blootstelling aan de andere metabolieten is minder dan 5%. Edoxaban is een substraat voor de effluxtransporter P-glycoproteïne (P-gp), maar geen substraat voor opnametransporters, zoals organische aniontransporter polypeptide OATP1B1, organische aniontransporters OAT1 of OAT3, of organische kationtransporter OCT2. De actieve metaboliet ervan is een substraat voor OATP1B1.

Eliminatie

Bij gezonde proefpersonen wordt de totale klaring geraamd op 22 (\pm 3) l/uur; 50% wordt renaal geklaard (11 l/uur). Renale klaring neemt ongeveer 35% van de toegediende dosis voor zijn rekening. Metabolisme en gal-/intestinale uitscheiding nemen de resterende klaring voor hun rekening. De $t_{1/2}$ voor orale toediening is 10 - 14 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Edoxaban vertoont ongeveer dosis-proportionele farmacokinetiek voor doses van 15 mg tot 60 mg bij gezonde proefpersonen.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Na rekening te hebben gehouden met de nierfunctie en het lichaamsgewicht, had de leeftijd geen extra klinisch significant effect op de farmacokinetiek van edoxaban in een farmacokinetische analyse van de populatie van het centrale Fase 3-onderzoek bij nvAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Geslacht

Na rekening te hebben gehouden met het lichaamsgewicht, had het geslacht geen extra klinisch significant effect op de farmacokinetiek van edoxaban in een farmacokinetische analyse van de populatie van het centrale Fase 3-onderzoek bij nvAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnische origine

In een farmacokinetische analyse van de populatie van het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek, waren piek- en totale blootstelling bij Aziatische patiënten en niet-Aziatische patiënten vergelijkbaar.

Nierfunctiestoornis

De AUC's van plasma voor proefpersonen met lichte (CrCL > 50 - 80 ml/min), matig ernstige (CrCL 30 - 50 ml/min) en ernstige (CrCL < 30 ml/min maar geen dialyse ondergaand) nierfunctiestoornis waren met respectievelijk 32%, 74% en 72% verhoogd in relatie tot proefpersonen met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis wijzigt het metaboliëtenprofiel en wordt een grotere kwantiteit van actieve metaboliëten gevormd.

Er is een lineair verband tussen plasmaconcentratie van edoxaban en anti-FXa-activiteit, ongeacht de nierfunctie.

Proefpersonen met ESRD die peritoneale dialyse ondergingen, hadden 93% hogere totale blootstelling in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Populatie PK-modellering geeft aan dat blootstelling ongeveer verdubbelt bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 15 - 29 ml/min) in relatie tot patiënten met een normale nierfunctie.

Anti-FXa-activiteit volgens categorie van CrCL

Tabel 12 hieronder geeft voor elke indicatie de anti-factor Xa-activiteit van edoxaban volgens categorie van CrCL.

Tabel 12: Anti-FXa-activiteit van edoxaban volgens creatinineklaring

Dosis edoxaban	CrCL (ml/min)	Anti-FXa-activiteit van edoxaban na de dosis (IE/ml) ¹	Anti-FXa-activiteit van edoxaban vóór de dosis (IE/ml) ²
Mediaan [2,5 - 97,5% bereik]			
Preventie van beroerte en systemische embolie: nvAF			
30 mg eenmaal daags	≥ 30 tot ≤ 50	2,92 [0,33 - 5,88]	0,53 [0,11 - 2,06]
60 mg eenmaal daags*	> 50 tot ≤ 70	4,52 [0,38 - 7,64]	0,83 [0,16 - 2,61]
	> 70 tot ≤ 90	4,12 [0,19 - 7,55]	0,68 [0,05 - 2,33]
	> 90 tot ≤ 110	3,82 [0,36 - 7,39]	0,60 [0,14 - 3,57]
	> 110 tot ≤ 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]
Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTE)			
30 mg eenmaal daags	≥ 30 tot ≤ 50	2,21 [0,14 - 4,47]	0,22 [0,00 - 1,09]
60 mg eenmaal daags*	> 50 tot ≤ 70	3,42 [0,19 - 6,13]	0,34 [0,00 - 3,10]
	> 70 tot ≤ 90	2,97 [0,24 - 5,82]	0,24 [0,00 - 1,77]
	> 90 tot ≤ 110	2,82 [0,14 - 5,31]	0,20 [0,00 - 2,52]
	> 110 tot ≤ 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]

*Dosisverlaging tot 30 mg voor laag lichaamsgewicht ≤ 60 kg of specifieke gelijktijdige P-glycoproteïne (P-gp)-remmers

¹ Na de dosis komt overeen met C_{\max} (na de dosis werden monsters 1 - 3 uur na toediening van edoxaban afgenomen)

² Vóór de dosis komt overeen met C_{\min}

Hoewel voor de behandeling met edoxaban geen routinematige controle nodig is, kan het effect op anticoagulatie worden geschat door een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor Xa-bepaling. Deze evaluatie kan zinvol zijn in uitzonderlijke situaties, waarbij kennis van blootstelling aan edoxaban kan bijdragen aan het nemen van klinische beslissingen, zoals bijv. bij overdosering en spoedoperatie (zie ook rubriek 4.4).

Hemodialyse

Een 4 uur durende hemodialysesessie verminderde de totale blootstellingen aan edoxaban met minder dan 9%.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis vertoonden vergelijkbare farmacokinetiek en farmacodynamica ten opzichte van hun overeenkomende gezonde controlegroep. Edoxaban is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Lichaamsgewicht

Bij een farmacokinetische analyse van de populatie van het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek bij nvAF waren C_{\max} en AUC bij patiënten met een mediaan laag lichaamsgewicht (55 kg) respectievelijk verhoogd met 40% en 13% in vergelijking met patiënten met een mediaan hoog lichaamsgewicht (84 kg). In Fase 3 klinische onderzoeken (zowel nvAF- als VTE-indicaties) hadden patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 60 kg een 50% edoxabandosisvermindering, en hadden een soortgelijke werkzaamheid en minder bloeding in vergelijking met warfarine.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

PT, INR, aPTT en anti-factor Xa correleren lineair met edoxabanconcentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel of fototoxiciteit.

Reproductietoxicologie

Edoxaban vertoonde vaginale bloeding bij hogere doses bij ratten en konijnen maar had geen invloed op de reproductieve prestatie van moeder-/vaderratten.

Bij ratten werden geen effecten op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

Bij reproductieonderzoeken bij dieren, vertoonden konijnen verhoogde incidentie van galblaasverschillen bij een dosering van 200 mg/kg die ongeveer 65 keer de maximaal aanbevolen humane dosis (MRHD) van 60 mg/dag op basis van totaal lichaamsoppervlakte in mg/m^2 is. Verhoogde postimplantatiezwangerschapsverliezen deden zich voor bij ratten bij respectievelijk 300 mg/kg/dag (ongeveer 49 keer de MRHD) en bij konijnen bij 200 mg/kg/dag (ongeveer 65 keer de MRHD).

Edoxaban werd in de moedermelk van lacterende ratten uitgescheiden.

Environmental Risk Assessment (ERA – Milieu- en effectenbeoordeling)

De werkzame stof edoxabantosilaat is persistent in het milieu (voor instructies met betrekking tot het verwijderen zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Mannitol (E421)

Voorgegelatiniseerd zetmeel

Crospovidon

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)

Macrogol 8000

Titaandioxide (E171)

Talk

Carnaubawas

IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen. Dozen van 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.

PVC/aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 10 x 1, 50 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

19 oktober 2015

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lixiana 60 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat 60 mg edoxaban (als toсилаат).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, ronde filmomhulde tabletten (10,5 mm diameter) met “DSC L60” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met een of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd ≥ 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA).

Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen (zie rubriek 4.4 voor hemodynamisch onstabiele patiënten met PE).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Preventie van beroerte en systemische embolie

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg edoxaban.

Behandeling met edoxaban bij patiënten met nvAF dient over een langere termijn te worden voortgezet.

Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTE)

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg edoxaban na aanvankelijk gebruik van parenteraal antistollingsmiddel gedurende ten minste 5 dagen (zie rubriek 5.1). Edoxaban en initiële parenterale anticoagulantia mogen niet gelijktijdig worden toegediend.

De duur van de therapie voor de behandeling van DVT en PE (veneuze trombo-embolie, VTE), en preventie van herhaalde VTE dient per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloedingen (zie rubriek 4.4). Kortdurende therapie (ten minste 3 maanden) dient te worden gebaseerd op risicofactoren van tijdelijke aard (bijv. recente chirurgische ingreep, trauma, immobilisatie) en langere duur dient te zijn gebaseerd op permanente risicofactoren of idiopathische DVT of PE.

Voor nvAF en VTE is de aanbevolen dosis 30 mg edoxaban eenmaal daags bij patiënten met één of meerdere van de volgende klinische factoren:

- Matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCL) 15 - 50 ml/min)
- Laag lichaamsgewicht ≤ 60 kg
- Gelijktijdig gebruik van de volgende P-glycoproteïne (P-gp)-remmers: ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol.

Tabel 1: Samenvatting van dosering bij nvAF en VTE (DVT en PE)

Samenvattende leidraad voor dosering		
Aanbevolen dosis		eenmaal daags 60 mg
Dosisaanbeveling voor patiënten met een of meer van de volgende klinische factoren:		
Nierfunctiestoornis	<i>Matig ernstige of ernstige (CrCL 15 - 50 ml/min)</i>	eenmaal daags 30 mg
Laag lichaamsgewicht	≤ 60 kg	
P-gp-remmers	<i>Ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol</i>	

Gemiste dosis

Wanneer een dosis Lixiana niet op het voorziene tijdstip werd ingenomen, moet de dosis onmiddellijk genomen worden en wordt de volgende dag doorgedaan met de aanbevolen eenmaal daagse inname. De patiënt mag niet het dubbele van de voorgeschreven dosis op dezelfde dag nemen om de overgeslagen dosis in te halen.

Overschakelen naar en van Lixiana

Voortzetting van de antistollingstherapie is belangrijk bij patiënten met nvAF en VTE. Er kunnen zich situaties voordoen die een verandering in de antistollingstherapie rechtvaardigen (Tabel 2).

Tabel 2: Overschakelen

Overschakelen naar Lixiana		
Van	Naar	Aanbeveling
Vitamine K-antagonist (VKA)	Lixiana	Stop met de VKA en start met Lixiana wanneer de internationale genormaliseerde ratio (INR) $\leq 2,5$ is.
Orale antistollingsmiddelen anders dan VKA <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroxaban • apixaban 	Lixiana	Stop met dabigatran, rivaroxaban of apixaban en start met Lixiana op het moment van de volgende dosis van het orale antistollingsmiddel (zie rubriek 5.1).
Parenterale antistollingsmiddelen	Lixiana	Deze geneesmiddelen dienen niet gelijktijdig te worden toegediend. Subcutaan antistollingsmiddel (d.w.z. LMWH, zoals fondaparinux): Stop met het subcutane antistollingsmiddel en start met Lixiana op het tijdstip van de volgende geplande subcutane dosis van het antistollingsmiddel.
		Intraveneuze niet-gefractioneerde heparine (UFH): Stop met de infusie en start 4 uur later met Lixiana.

Overschakelen van Lixiana		
Van	Naar	Aanbeveling
Lixiana	Vitamine K-antagonist (VKA)	<p>Het kan gebeuren dat de anticoagulatie tijdens de overschakeling van Lixiana naar VKA inadequaat is. Tijdens elke overschakeling naar een alternatief antistollingsmiddel moet een adequate anticoagulatie continu verzekerd zijn.</p> <p><i>Orale optie:</i> Dien voor patiënten die op dit moment op een dosis van 60 mg staan, een dosis van eenmaal daags 30 mg Lixiana samen met een geschikte VKA-dosis toe.</p> <p>Dien voor patiënten die nu op een dosis van 30 mg staan (voor een of meer van de volgende klinische factoren: matig ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 15 - 50 ml/min), laag lichaamsgewicht of gebruik met bepaalde P-gp-remmers), een eenmaal daagse dosis van 15 mg Lixiana samen met een geschikte VKA-dosis toe.</p> <p>Patiënten dienen geen oplaaddosis van VKA te nemen om snel een stabiele INR tussen 2 en 3 te bereiken. Men wordt geadviseerd rekening te houden met de onderhoudsdosis van VKA en als de patiënt voorheen een VKA nam of een geldig INR-gestuurd VKA-behandelingsalgoritme te gebruiken, conform de lokale praktijk.</p> <p>Zodra een INR van $\geq 2,0$ is bereikt, dient te worden gestopt met Lixiana. De meeste patiënten (85%) zouden binnen de 14 dagen na gelijktijdige toediening van Lixiana en VKA een INR van $\geq 2,0$ moeten kunnen bereiken. Na 14 dagen wordt geadviseerd te stoppen met Lixiana en de VKA voort te zetten en te titreren om een INR tussen 2 en 3 te bereiken.</p> <p>Het is raadzaam tijdens de eerste 14 dagen van gelijktijdige therapie de INR ten minste 3 keer te meten kort vóór inname van de dagelijkse dosis van Lixiana om de invloed van Lixiana op de INR-metingen tot een minimum te beperken. Bij gelijktijdige therapie met Lixiana en VKA, kan de INR tot maximaal 46% verhogen na de dosis van Lixiana.</p> <p><i>Parenterale optie:</i> Stop met Lixiana en dien een parenteraal antistollingsmiddel en VKA toe op het tijdstip van de volgende geplande dosis Lixiana. Zodra een stabiele INR van $\geq 2,0$ is bereikt, wordt de toediening van het parenterale antistollingsmiddel gestopt en de VKA-therapie wordt voortgezet.</p>

Overschakelen van Lixiana		
Van	Naar	Aanbeveling
Lixiana	Orale antistollingsmiddelen anders dan VKA	Stop met Lixiana en start met het niet-VKA antistollingsmiddel op het tijdstip van de volgende geplande dosis Lixiana.
Lixiana	Parenterale antistollingsmiddelen	Deze middelen mogen niet gelijktijdig toegediend worden. Stop met Lixiana en start met het parenterale antistollingsmiddel op het tijdstip van de volgende geplande dosis Lixiana.

Speciale populaties

Beoordeling van nierfunctie:

- De nierfunctie moet bij alle patiënten worden beoordeeld door de creatinineklaring (CrCL) te berekenen voordat behandeling met Lixiana wordt ingesteld om patiënten met terminale nierziekte (d.w.z. CrCL < 15 ml/min) uit te sluiten, om de juiste dosis Lixiana te gebruiken bij patiënten met CrCL 15 - 50 ml/min (30 mg eenmaal daags), bij patiënten met CrCL > 50 ml/min (60 mg eenmaal daags) en wanneer een beslissing wordt genomen over het gebruik van Lixiana bij patiënten met een verhoogde creatinineklaring (zie rubriek 4.4).
- De nierfunctie moet ook worden beoordeeld wanneer een verandering in de nierfunctie wordt vermoed tijdens behandeling (bijv. hypovolemie, dehydratie en in geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen).

De methode die werd gebruikt voor het schatten van de nierfunctie (CrCL in ml/min) tijdens de klinische ontwikkeling van Lixiana was de Cockcroft-Gault-methode. De formule is als volgt:

- Voor creatinine in $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{leeftijd [jaar]}) \times \text{gewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})}{\text{serumcreatinine } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Voor creatinine in mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{leeftijd [jaar]}) \times \text{gewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})}{72 \times \text{serumcreatinine [mg/dl]}}$$

Deze methode wordt aanbevolen voor de beoordeling van de CrCL van patiënten vóór en tijdens behandeling met Lixiana.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis (CrCL > 50 - 80 ml/min) is de aanbevolen dosis eenmaal daags 60 mg Lixiana.

Bij patiënten met matig ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 15 - 50 ml/min) is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg Lixiana (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met terminale nierziekte (ESRD) (CrCL < 15 ml/min) of dialysepatiënten, wordt het gebruik van Lixiana niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Lixiana is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis wordt Lixiana niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis is de aanbevolen dosis eenmaal daags 60 mg Lixiana (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van Lixiana (zie rubriek 4.4).

Patiënten met verhoogde leverenzymwaarden (ALT/AST > 2 x ULN) of totaal bilirubine \geq 1,5 x ULN werden uitgesloten in klinische studies. Daarom dient men bij deze patiëntengroep voorzichtig te zijn met het gebruik van Lixiana (zie rubriek 4.4 en 5.2). Leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd voordat Lixiana mag worden toegediend.

Lichaamsgewicht

Voor patiënten met een lichaamsgewicht \leq 60 kg, is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg Lixiana (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

Er is geen dosisverlaging vereist (zie rubriek 5.2).

Geslacht

Er is geen dosisverlaging vereist (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdig gebruik van Lixiana met P-glycoproteïne (P-gp)-remmers

Bij patiënten die Lixiana en de volgende P-gp-remmers gelijktijdig nemen: ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol, is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg Lixiana (zie rubriek 4.5). Voor gelijktijdig gebruik van amiodaron, kinidine of verapamil is geen dosisverlaging nodig (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van Lixiana met andere P-gp-remmers, inclusief HIV-proteaseremmers, werd niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lixiana bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Lixiana kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Klinisch significante actieve bloeding.
- Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen.
- Letsel of een aandoening, die beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding. Hierbij kan het gaan om huidige of recente zweervorming in het maagdarmkanaal, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico, recent hersen- of spinaal letsel, recente hersenoperatie of een spinale of oftalmologische operatie, recente intracraniale bloeding, bekende of vermoede slokdarmspataders, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysmata of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen.
- Ernstige hypertensie die niet onder controle is.
- Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen zoals niet-gefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewichtheparines (enoxaparine, dalteparine, enz.), heparinederivaten (fondaparinux, enz.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, dabigatran etexilaat, rivaroxaban, apixaban, enz.) wordt niet aanbevolen tenzij in het specifieke geval dat er van oraal antistollingsmiddel wordt gewisseld (zie rubriek 4.2) of als UFH wordt gegeven in een dosis die nodig is om een centrale veneuze of arteriële katheter open te houden (zie rubriek 4.5).

- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lixiana 15 mg is niet geïndiceerd als monotherapie, omdat het kan leiden tot een verminderde werkzaamheid. Het is uitsluitend geïndiceerd in het overschakelingsproces van Lixiana 30 mg (patiënten met één of meerdere klinische factoren voor verhoogde blootstelling; zie tabel 1) naar VKA, in combinatie met een geschikte VKA-dosis (zie tabel 2, rubriek 4.2).

Risico op bloedingen

Edoxaban verhoogt het risico op bloeding en kan ernstige, mogelijk fatale bloeding veroorzaken. Voor Lixiana wordt, net als voor andere antistollingsmiddelen, aanbevolen het bij patiënten met een verhoogd risico op bloeding met voorzichtigheid te gebruiken. Toediening van Lixiana dient gestaakt te worden als ernstige bloedingen optreden (zie rubriek 4.8 en 4.9).

In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijv. epistaxis, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien tijdens langdurige behandeling met edoxaban in vergelijking met behandeling met VKA. Daarom kan, naast adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht.

Verschillende subgroepen van patiënten, zoals hieronder beschreven, hebben een verhoogd risico op bloedingen. Deze patiënten moeten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van complicaties veroorzaakt door bloedingen en anemie (zie rubriek 4.8). Bij elke onverklaarbare daling in hemoglobine of bloeddruk dient gezocht te worden naar een bloedingslocatie.

Het antistollingseffect van edoxaban kan met standaardlaboratoriumtests niet op betrouwbare wijze worden gecontroleerd.

Een specifiek antistollingsonderdrukkend middel voor edoxaban is niet beschikbaar (zie rubriek 4.9).

Hemodialyse draagt niet significant bij aan de klaring van edoxaban (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

In verband met een mogelijk hoger risico op bloedingen dient men voorzichtig te zijn met de gelijktijdige toediening van Lixiana met acetylsalicylzuur (ASA) bij oudere patiënten (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornis

De plasma-AUC voor proefpersonen met lichte (CrCL > 50 - 80 ml/min), matig ernstige (CrCL 30 - 50 ml/min) en ernstige (CrCL < 30 ml/min maar zonder dialyse te ondergaan) nierfunctiestoornis was met respectievelijk 32%, 74% en 72% verhoogd in relatie tot proefpersonen met normale nierfunctie (zie rubriek 4.2 voor dosisverlaging).

Bij patiënten met terminale nierziekte of dialysepatiënten wordt Lixiana niet aangeraden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierfunctie bij nvAF

In vergelijking met een goede beheersing met warfarine is voor edoxaban een neiging tot verminderde werkzaamheid waargenomen bij een verhoogde creatinineklaring (zie rubriek 5.1). Daarom mag edoxaban alleen worden gebruikt bij patiënten met nvAF en een hoge creatinineklaring na een zorgvuldige evaluatie van het individuele trombo-embolische en bloedingsrisico.

Beoordeling van nierfunctie: CrCL moet bij alle patiënten worden gecontroleerd bij het begin van de behandeling en nadien wanneer dat klinisch aangewezen is (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Lixiana wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Bij patiënten met lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van Lixiana (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verhoogde leverenzymwaarden (ALT/AST > 2 x ULN) of totaal bilirubine \geq 1,5 x ULN werden uitgesloten in klinische studies. Daarom dient men bij deze patiëntengroep voorzichtig te zijn met het gebruik van Lixiana (zie rubriek 4.2 en 5.2). Voorafgaand aan het starten met Lixiana dienen leverfunctietests te worden uitgevoerd.

Voor patiënten die langer dan 1 jaar worden behandeld met Lixiana wordt periodieke controle van de leverfunctie geadviseerd.

Stoppen voor een chirurgische ingreep en andere interventies

Wanneer moet worden gestopt met anticoagulatie voor het verminderen van het risico op bloeding bij een chirurgische ingreep of andere procedures, dient zo snel mogelijk en bij voorkeur ten minste 24 uur vóór de procedure te worden gestopt met Lixiana.

Bij de beslissing of een procedure uitgesteld zou moeten worden tot 24 uur na de laatste dosis Lixiana, dient het verhoogde risico op bloeding te worden afgewogen tegen de urgentie van de interventie. Lixiana dient zodra adequate hemostase is vastgesteld na de chirurgische of andere procedures opnieuw te worden gestart, erop gelet dat de tijd tot begin van het therapeutische antistollingseffect van edoxaban 1 – 2 uur is. Overweeg de toediening van een parenteraal antistollingsmiddel wanneer er tijdens of na chirurgische interventie geen orale geneesmiddelen kunnen worden genomen en schakel vervolgens over op orale dagelijkse Lixiana (zie rubriek 4.2).

Antistollingsmiddelen, antibloedplaatjesmiddelen en trombolytica

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die van invloed zijn op hemostase kunnen het risico op bloeding verhogen. Deze omvatten acetylsalicylzuur (ASA), P2Y₁₂-bloedplaatjesremmers, andere antitrombotica, fibrinolytische therapie en chronische niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (zie rubriek 4.5).

Prothetische hartkleppen en matig ernstige tot ernstige mitralisstenose

Edoxaban is niet bestudeerd bij patiënten met mechanische hartkleppen, bij patiënten tijdens de eerste 3 maanden na implantatie van een bioprothetische hartklep, met of zonder atriumfibrilleren, of bij patiënten met matig ernstige tot ernstige mitralisstenose. Gebruik van edoxaban bij deze patiënten wordt daarom niet aangeraden.

Hemodynamisch onstabiele patiënten met PE, of patiënten bij wie trombolyse of pulmonale embolectomie noodzakelijk is

Lixiana wordt niet aanbevolen als een alternatief voor niet-gefractioneerde heparine bij patiënten met pulmonaire embolie die hemodynamisch onstabiel zijn of mogelijk trombolyse of pulmonale embolectomie ondergaan, aangezien de veiligheid en werkzaamheid van edoxaban niet zijn vastgesteld in deze klinische situaties.

Patiënten met actieve kanker

De werkzaamheid en veiligheid van edoxaban bij de behandeling en/of preventie van VTE bij patiënten met actieve kanker zijn niet vastgesteld.

Laboratorium coagulatieparameters

Hoewel voor de behandeling met edoxaban geen routinematige controle nodig is, kan het effect op anticoagulatie worden geschat door een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor Xa-bepaling. Deze evaluatie kan bijdragen aan het nemen van klinische beslissingen in specifieke situaties zoals bijv. bij overdosering en spoedoperatie (zie ook rubriek 5.2).

Edoxaban verlengt standaardstollingstests, zoals protrombinetijd (PT), INR, en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) als gevolg van FXa-remming. De veranderingen die worden waargenomen in deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis zijn echter gering, kunnen sterk variëren en

kunnen niet als parameter gebruikt worden bij het controleren van het anticoagulatie-effect van edoxaban.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Edoxaban wordt voornamelijk geabsorbeerd in het bovenste deel van het maagdarmkanaal. Geneesmiddelen of aandoeningen die de maaglediging of de darmmotiliteit verhogen kunnen hierdoor de desintegratie en absorptie van edoxaban verlagen.

P-gp-remmers

Edoxaban is een substraat voor de effluxtransporter P-gp. In farmacokinetische (PK) onderzoeken resulteerde gelijktijdige toediening van edoxaban met de P-gp-remmers: ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol, kinidine of verapamil in verhoogde plasmaconcentraties van edoxaban. Bij gelijktijdig gebruik van edoxaban met ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol is dosisverlaging tot eenmaal daags 30 mg nodig. Bij gelijktijdig gebruik van edoxaban met kinidine, verapamil of amiodaron is verlaging van de dosis op basis van klinische gegevens niet nodig (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van edoxaban met andere P-gp-remmers, inclusief HIV-proteaseremmers, is niet onderzocht.

Lixiana eenmaal daags 30 mg moet worden toegediend tijdens gelijktijdig gebruik met de volgende P-gp-remmers:

- *Ciclosporine*: Gelijktijdige toediening van een enkele dosis ciclosporine 500 mg met een enkele dosis edoxaban 60 mg verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 73% en 74%.
- *Dronedarone*: Tweemaal daags dronedarone 400 mg gedurende 7 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 5 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 85% en 46%.
- *Erytromycine*: Viermaal daags erytromycine 500 mg gedurende 8 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 7 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 85% en 68%.
- *Ketoconazol*: Eenmaal daags ketoconazol 400 mg gedurende 7 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 4 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban respectievelijk met 87% en 89%.

Lixiana eenmaal daags 60 mg wordt aanbevolen tijdens gelijktijdig gebruik met de volgende P-gp-remmers:

- *Kinidine*: Eenmaal daags kinidine 300 mg op Dag 1 en 4 en driemaal daags op Dag 2 en 3, met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 3, verhoogde respectievelijk de AUC van edoxaban gedurende 24 uur met 77% en C_{max} met 85%.
- *Verapamil*: Eenmaal daags verapamil 240 mg gedurende 11 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op Dag 10 verhoogde de AUC en C_{max} van edoxaban met ongeveer 53%.
- *Amiodaron*: Gelijktijdige toediening van eenmaal daags amiodaron 400 mg met eenmaal daags edoxaban 60 mg verhoogde de AUC met 40% en de C_{max} met 66%. Dit werd niet beschouwd als zijnde klinisch significant. In het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek bij nvAF, kwamen de werkzaamheids- en veiligheidsresultaten overeen voor proefpersonen met en zonder gelijktijdig gebruik van amiodaron.

P-gp-inductoren

Gelijktijdige toediening van edoxaban met de P-gp-inductor rifampicine leidde tot een afname van de gemiddelde AUC-waarde voor edoxaban en een kortere halfwaardetijd, met mogelijke afname van de farmacodynamische effecten ervan. Het gelijktijdige gebruik van edoxaban met andere P-gp-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van edoxaban. Bij gelijktijdige toediening met P-gp-inductoren dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van edoxaban.

P-gp-substraten

Digoxine: Eenmaal daags edoxaban 60 mg op de dagen 1 tot 14 met gelijktijdige toediening van meerdere dagelijkse doses van tweemaal daags digoxine 0,25 mg (dag 8 en 9) en eenmaal daags 0,25 mg (dagen 10 tot 14) verhoogde de C_{max} van edoxaban met 17%, zonder enig significant effect op de AUC of nierklaring bij *steady state*. Wanneer de effecten van edoxaban op de PK van digoxine ook werden onderzocht, steeg de C_{max} van digoxine met ongeveer 28% en AUC met 7%. Dit werd niet gezien als klinisch relevant. Wanneer Lixiana wordt toegediend met digoxine is dosisaanpassing niet nodig.

Antistollingsmiddelen, plaatjesaggregatieremmers en NSAID's

Antistollingsmiddelen: Gelijktijdige toediening van edoxaban met andere antistollingsmiddelen is gecontra-indiceerd als gevolg van een verhoogd risico op bloeding (zie rubriek 4.3).

Acetylsalicylzuur (ASA): Gelijktijdige toediening van ASA (100 mg of 325 mg) en edoxaban verhoogde de bloedingstijd in relatie tot ieder geneesmiddel op zich. Gelijktijdige toediening van ASA in een hoge dosis (325 mg) verhoogde de *steady state* C_{max} en de AUC van edoxaban respectievelijk met 35% en 32%. Het gelijktijdige chronische gebruik van ASA in een hoge dosis (325 mg) met edoxaban wordt niet aangeraden. Gelijktijdige toediening van hogere doses dan 100 mg ASA dient uitsluitend onder medisch toezicht te worden uitgevoerd.

In klinische onderzoeken was gelijktijdig gebruik van ASA (lage dosis ≤ 100 mg/dag), andere antibloedplaatjesmiddelen en thienopyridines toegestaan en dit resulteerde in een ongeveer 2-voudige verhoging in ernstige bloedingen in vergelijking met geen gelijktijdig gebruik, hoewel in een soortgelijke mate in de edoxaban- en warfarinegroepen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van ASA in een lage dosis (≤ 100 mg) had geen invloed op de piek- of totale blootstelling van edoxaban hetzij na een enkele dosis of op *steady state*.

Edoxaban kan gelijktijdig met ASA in lage dosis (≤ 100 mg/dag) worden toegediend.

Bloedplaatjesremmers: In ENGAGE AF-TIMI 48 was gelijktijdig gebruik van thienopyridines (bijv. clopidogrel) monotherapie toegestaan en resulteerde in verhoogde klinisch relevante bloeding hoewel met een lager risico op bloeding voor edoxaban in vergelijking met warfarine (zie rubriek 4.4).

Er is zeer beperkte ervaring met het gebruik van edoxaban met duale antibloedplaatjetherapie of fibrinolytica.

NSAID's: Gelijktijdige toediening van naproxen en edoxaban verhoogde de bloedingstijd in relatie tot ieder geneesmiddel op zich. Naproxen had geen effect op de C_{max} en AUC van edoxaban. In klinische onderzoeken resulteerde gelijktijdige toediening van NSAID's in verhoogde klinisch relevante bloeding. Chronisch gebruik van NSAID's met edoxaban wordt niet aangeraden.

Effect van edoxaban op andere geneesmiddelen

Edoxaban verhoogde de C_{max} van gelijktijdig toegediende digoxine met 28%; de AUC werd echter niet beïnvloed. Edoxaban had geen effect op de C_{max} en AUC van kinidine.

Edoxaban verlaagde de C_{max} en AUC van gelijktijdig toegediend verapamil respectievelijk met 14% en 16%.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid en werkzaamheid van edoxaban zijn niet vastgesteld bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Vanwege de mogelijke reproductietoxiciteit, het inherente risico van bloedingen en aangezien edoxaban de placenta passeert, is Lixiana gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschap vermijden tijdens de behandeling met edoxaban.

Borstvoeding

De veiligheid en werkzaamheid van edoxaban zijn niet vastgesteld bij vrouwen die borstvoeding geven. Gegevens van dieren duiden erop dat edoxaban wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom is Lixiana gecontra-indiceerd in de periode dat een vrouw borstvoeding geeft (zie rubriek 4.3). Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd met edoxaban om de effecten op de vruchtbaarheid bij mensen te onderzoeken. In een studie naar de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten werden geen effecten gezien (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lixiana heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van edoxaban is geëvalueerd in twee Fase 3-onderzoeken waarbij 21.105 patiënten met nvAF (ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek) en 8.292 patiënten met VTE (DVT en PE) (Hokusai-VTE onderzoek) werden onderzocht.

De gemiddelde blootstelling aan edoxaban 60 mg (inclusief 30 mg dosis verlaagd) was 2,5 jaar onder 7.012 patiënten in ENGAGE AF-TIMI 48 en 251 dagen onder 4.118 patiënten in Hokusai-VTE. Bijwerkingen werden ondervonden door 2.256 (32,2%) van de patiënten die werden behandeld met edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek en 1.249 (30,3%) in het Hokusai-VTE onderzoek.

De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen in beide onderzoeken en die op basis van arbitraire termen gerelateerd werden aan bloeding door edoxaban 60 mg waren cutane wekedelenbloeding (maximaal 5,9%) en bloedneus (maximaal 4,7%), terwijl vaginale bloeding (9,0%) de vaakst voorkomende aan bloeding gerelateerde bijwerking was bij Hokusai-VTE alleen.

Bloeding kan zich op elke plek voordoen, en kan ernstig en zelfs fataal zijn (zie rubriek 4.4). Vaak optredende bijwerkingen voor edoxaban waren anemie, rash en abnormale leverfunctietests.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 geeft de lijst van bijwerkingen uit de twee centrale Fase 3-onderzoeken bij patiënten met VTE (DVT en PE) (Hokusai-VTE onderzoek) en AF (ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek) gecombineerd voor beide indicaties. De bijwerkingen worden geclassificeerd per systeem/orgaanklasse en frequentie, met behulp van de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Lijst van bijwerkingen voor nvAF en VTE

Systeem/orgaanklasse	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Anemie	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid	Soms
Anafylactische reactie	Zelden
Allergisch oedeem	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	
Intracraniale bloeding (ICH)	Soms
Subarachnoïdale bloeding	Zelden
Oogaandoeningen	
Conjunctiva/Sclerabloeding	Soms
Intra-oculaire hemorrhagie	Soms
Hartaandoeningen	
Pericardhemorrhagie	Zelden
Bloedvataandoeningen	
Overige hemorrhagie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Bloedneus	Vaak
Haemoptysis	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Bloeding in het onderste deel van het maagdkanaal	Vaak
Bloeding in het bovenste deel van het maagdkanaal	Vaak
Orale/Farynxbloeding	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Retroperitoneale hemorrhagie	Zelden
Lever- en galaandoeningen	
Bilirubine in bloed verhoogd	Vaak
Gammaglutamyltransferase verhoogd	Vaak
Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	Soms
Transaminasen verhoogd	Soms
Aspartaataminotransferase verhoogd	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Cutane wekedelenbloeding	Vaak
Rash	Vaak
Pruritus	Vaak
Urticaria	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Intramusculaire bloeding (geen compartimentsyndroom)	Zelden
Intra-articulaire hemorrhagie	Zelden

Systeem/orgaanklasse	Frequentie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Macroscopische hematurie/uretrale bloeding	Vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaginale bloeding ¹	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Bloeding op een injectieplaats	Vaak
Onderzoeken	
Leverfunctietest abnormaal	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Bloeding op de plaats van de chirurgische ingreep	Soms
Subdurale hemorragie	Zelden
Bloedverlies tijdens ingrepen	Zelden

¹ Rapportagepercentages zijn gebaseerd op de vrouwelijke populatie in klinische studies. Vaginale bloedingen werden vaak gemeld bij vrouwen onder de leeftijd van 50 jaar, terwijl het soms voorkwam bij vrouwen ouder dan 50 jaar.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme kan het gebruik van Lixiana geassocieerd zijn met een verhoogd risico op occulte of duidelijke bloedingen van elk weefsel of orgaan, die kunnen leiden tot posthemorragische anemie. De klachten, symptomen en ernst (inclusief fatale afloop) variëren afhankelijk van de locatie en mate of uitgebreidheid van de bloeding en/of anemie (zie rubriek 4.9 Behandeling van een bloeding). In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen (bijv. epistaxis, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien tijdens langdurige behandeling met edoxaban in vergelijking met behandeling met een VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht. Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn bij bepaalde patiëntengroepen, bijvoorbeeld bij patiënten met ernstige arteriële hypertensie die niet onder controle is en/of die gelijktijdig een behandeling krijgen die de hemostase beïnvloedt (zie Risico op bloedingen in rubriek 4.4). Menstruele bloedingen kunnen intensiever worden en/of langer duren. Bloedingscomplicaties kunnen zich uiten in zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarde zwelling, dyspneu en onverklaarde shock. Bekende complicaties als gevolg van een ernstige bloeding, zoals compartimentsyndroom en nierfalen als gevolg van hypoperfusie, zijn gemeld voor Lixiana. Daarom moet bij de beoordeling van de conditie van patiënten die worden behandeld met anticoagulantia de mogelijkheid van een bloeding worden overwogen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten.

Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein 40/ 40

4.9 Overdosering

Overdosering met edoxaban kan leiden tot hemorragie. Ervaring met gevallen van overdosering is zeer beperkt.

Een specifiek antidotum dat de farmacodynamische effecten van edoxaban tegengaat, is niet beschikbaar.

In geval van overdosering van edoxaban kan voor het verminderen van absorptie vroegtijdige toediening van actieve kool worden overwogen. Deze aanbeveling is gebaseerd op standaardbehandeling van overdosering van geneesmiddelen en beschikbare gegevens over gelijksoortige verbindingen daar het gebruik van actieve kool om absorptie van edoxaban te verminderen niet specifiek is bestudeerd in het klinische programma van edoxaban.

Behandeling van een bloeding

Mocht een bloeding complicatie optreden bij een patiënt die edoxaban krijgt, dan dient de volgende inname van edoxaban te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt, naargelang wat passend wordt geacht. Edoxaban heeft een halfwaardetijd van ongeveer 10 tot 14 uur (zie rubriek 5.2). Behandeling dient per patiënt te worden afgestemd op basis van de ernst en locatie van de hemorragie. Gepaste symptomatische behandeling kan naar behoefte worden gegeven, zoals mechanische compressie (bijv. voor ernstige epistaxis), chirurgische hemostase met procedures voor het onder controle brengen van bloedingen, suppletie van vocht en hemodynamische ondersteuning, bloedproducten (erythrocytenconcentraat of “fresh frozen” plasma, afhankelijk van de geassocieerde anemie of coagulopathie) of bloedplaatjes.

Voor een levensbedreigende bloeding die niet onder controle gebracht kan worden met de maatregelen zoals transfusie of hemostase, heeft de toediening van een 4-factor protrombinecomplex-concentraat (PCC) van 50 IE/kg aangetoond dat de effecten van Lixiana 30 minuten na voltooiing van de infusie worden tegengegaan.

Recombinant-factor VIIa (r-FVIIa) kan ook worden overwogen. Er is echter beperkte klinische ervaring met het gebruik van dit product bij personen die edoxaban ontvangen.

Bij ernstige bloedingen moet overleg met een stollingsexpert worden overwogen, indien deze op de locatie aanwezig is.

Protaminesulfaat en vitamine K hebben naar verwachting geen invloed op de antistollingswerking van edoxaban.

Er is geen ervaring met antifibrinolytische middelen (tranexaminezuur, aminocapronzuur) bij personen die edoxaban krijgen. Er is geen wetenschappelijke grond voor de werkzaamheid van, noch ervaring met het gebruik van systemische hemostatica (desmopressine, aprotinine) bij personen die edoxaban krijgen. Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is edoxaban naar verwachting niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige antitrombotica, ATC-code: Nog niet toegewezen.

Werkingsmechanisme

Edoxaban is een zeer selectieve, directe en reversibele remmer van factor Xa, het serineprotease in het gemeenschappelijke deel van de coagulatiecascade. Edoxaban remt vrije factor Xa en protrombinaseactiviteit. Remming van factor Xa in de coagulatiecascade vermindert het genereren van trombine, verlengt de stollingstijd en vermindert het risico op trombusvorming.

Farmacodynamische effecten

Edoxaban produceert een snel begin van de farmacodynamische effecten binnen 1 - 2 uur, wat overeen komt met piekblootstelling van edoxaban (C_{max}). De farmacodynamische effecten die worden gemeten door middel van anti-factor Xa-assay zijn voorspelbaar, en correleren met de dosis en de concentratie van edoxaban. Als gevolg van FXa-remming, verlengt edoxaban ook de stollingstijd in tests, zoals protrombinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT). Veranderingen die worden waargenomen in deze stollingstests zijn te verwachten bij de therapeutische dosis; deze veranderingen zijn echter klein, onderhevig aan een hoge mate van variabiliteit en niet bruikbaar bij het controleren van het antistollingseffect van edoxaban.

Effecten van coagulatiemarkers bij het overschakelen van rivaroxaban, dabigatran of apixaban naar edoxaban

In klinische farmacologieonderzoeken, hebben gezonde proefpersonen eenmaal daags 20 mg rivaroxaban, tweemaal daags 150 mg dabigatran of tweemaal daags 5 mg apixaban ontvangen, gevolgd door een enkele dosis van 60 mg edoxaban op Dag 4. Het effect op de protrombinetijd (PT) en andere coagulatiebiomarkers (bijv. anti-FXa, aPTT) werd gemeten. Na de overschakeling op edoxaban op Dag 4 kwam de PT overeen met Dag 3 van rivaroxaban en apixaban. Voor dabigatran werd hogere aPTT-activiteit waargenomen na toediening van edoxaban met eerdere behandeling met dabigatran ten opzichte van die na behandeling met alleen edoxaban. Dit wordt gezien als het gevolg van het overdrachteffect van de behandeling met dabigatran; dit heeft echter niet geleid tot een verlenging van de bloedingstijd.

Op basis van deze gegevens, bij het overschakelen van deze antistollingsmiddelen op edoxaban, kan de eerste dosis edoxaban worden geïnitieerd op het tijdstip van de volgende geplande dosis van het vorige antistollingsmiddel (zie rubriek 4.2).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van beroerte en systemische embolie

Het klinische programma van edoxaban voor atriumfibrilleren werd ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van twee dosisgroepen edoxaban aan te tonen in vergelijking met warfarine ter preventie van beroerte en systemische embolie bij proefpersonen met niet-valvulair atriumfibrilleren en bij een matig tot hoog risico op beroerte en systemische embolische voorvallen (SEE).

In het centrale ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (een voorvalgestuurd, Fase 3, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek met parallelle groepen) werden 21.105 proefpersonen, met een gemiddelde CHADS₂-score van 2,8, gerandomiseerd naar de behandelingsgroep van ofwel eenmaal daags 30 mg edoxaban of eenmaal daags 60 mg edoxaban of warfarine. Bij proefpersonen in beide behandelingsgroepen met edoxaban werd hun dosis gehalveerd wanneer een of meer van de volgende klinische factoren aanwezig waren: matig ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 30 - 50 ml/min), laag lichaamsgewicht (≤ 60 kg) of gelijktijdig gebruik van specifieke P-gp-remmers (verapamil, kinidine, dronedarone).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de samenstelling van beroerte en SEE.

Secundaire werkzaamheidseindpunten waren: Samenstelling van beroerte, SEE en cardiovasculaire (CV) mortaliteit; ernstige cardiovasculaire bijwerking (MACE), wat de samenstelling is van niet-fataal

MI, niet-fatale beroerte, niet-fataal SEE en overlijden als gevolg van een CV oorzaak of bloeding; samenstelling van beroerte, SEE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak.

De mediane blootstelling van onderzoeksgeneesmiddel voor zowel de edoxaban 60 mg als 30 mg behandelingsgroepen was 2,5 jaar. De mediane onderzoeksfollow-up voor zowel de edoxaban 60 mg als 30 mg behandelingsgroepen was 2,8 jaar. De mediane blootstelling van proefpersonen was 15.471 proefpersoonjaren en 15.840 proefpersoonjaren voor de behandelingsgroepen van respectievelijk 60 mg en 30 mg; en de mediane proefpersoon follow-up was 19.191 proefpersoonjaren en 19.216 proefpersoonjaren voor de behandelingsgroepen van respectievelijk 60 mg en 30 mg.

In de warfarinegroep was de mediane TTR (tijd in therapeutisch bereik; INR 2,0 tot 3,0) 68,4%.

De hoofdanalyse van de werkzaamheid was gericht op het aantonen van de niet-inferioriteit van edoxaban *versus* warfarine bij eerste beroerte of SEE die optrad tijdens behandeling of binnen 3 dagen na inname van de laatste dosis in de gemodificeerde *intent-to-treat* (mITT)-populatie. Edoxaban 60 mg was niet-inferieur ten opzichte van warfarine voor het primaire werkzaamheidseindpunt van beroerte of SEE (bovengrens van de 97,5% BI van het HR was onder de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitsmarge van 1,38) (Tabel 4).

Tabel 4: Beroertes en systemische embolische voorvallen in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (mITT, bij behandeling)

Primair eindpunt	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) (N = 7.012)	Warfarine (N = 7.012)
Eerste beroerte/SEE^a		
n	182	232
Voorvalpercentage (%/jr) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% BI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-waarde voor niet-inferioriteit ^c	< 0,0001	
Eerste ischemische beroerte		
n	135	144
Voorvalpercentage (%/jr) ^b	0,87	0,93
HR (95% BI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Eerste hemorragische beroerte		
n	40	76
Voorvalpercentage (%/jr) ^b	0,26	0,49
HR (95% BI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Eerste SEE		
n (%/jr) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% BI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Afkortingen: HR = Hazard Ratio *versus* warfarine, BI = betrouwbaarheidsinterval, n = aantal voorvallen, mITT = gemodificeerde *intent-to-treat*, N = aantal proefpersonen in mITT-populatie, SEE = Systemic Embolic Event (systemisch embolisch voorval), jr = jaar.

^a Een proefpersoon kan in meerdere rijen zijn vertegenwoordigd.

^b Het voorvalpercentage (%/jr) wordt berekend als aantal voorvallen/proefpersoonjaren blootstelling.

^c De tweezijdige p-waarde is gebaseerd op de niet-inferioriteitsmarge van 1,38.

Tijdens de totale onderzoeksperiode in de ITT-populatie (analyse-set voor het aantonen van superioriteit) kwamen beoordeelde beroerte of SEE voor bij 296 proefpersonen in de groep van edoxaban 60 mg (1,57% per jaar) en 337 proefpersonen in de warfarinegroep (1,80% per jaar). In vergelijking met proefpersonen behandeld met warfarine was het HR in de groep van edoxaban 60 mg 0,87 (99% BI: 0,71; 1,07; p = 0,08 voor superioriteit).

In subgroepanalyses, voor proefpersonen in de 60 mg behandelingsgroep van wie de dosis werd verlaagd tot 30 mg in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (voor lichaamsgewicht ≤ 60 kg, matig ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers), was het voorvalpercentage: 2,29% per jaar voor het primaire eindpunt, in vergelijking met het voorvalpercentage van 2,66% per jaar voor de overeenkomende proefpersonen in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,86 (0,66; 1,13)].

De werkzaamheidsresultaten voor vooraf gespecificeerde grote subgroepen (met de benodigde dosisverlaging), waaronder leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, nierfunctiestatus, eerdere beroerte of TIA, diabetes en P-gp-remmers kwamen over het algemeen overeen met de primaire werkzaamheidsresultaten voor de totale tijdens de studie bestudeerde populatie.

De Hazard Ratio (edoxaban 60 mg *versus* warfarine) voor het primaire eindpunt in de centra met een lagere gemiddelde INR-tijd in het beoogde bereik (INR TTR) voor warfarine was 0,73 – 0,80 voor de laagste 3 kwartielen (INR TTR ≤ 57,7% tot ≤ 73,9%). Het was 1,07 in centra met de beste controle van behandeling met warfarine (4^e kwartiel met > 73,9% van INR-waarden in het therapeutische bereik).

Er was een statistisch significante interactie tussen het effect van edoxaban *versus* warfarine op het resultaat van de hoofdstudie (beroerte/SEE) en de nierfunctie (p-waarde 0,0042; mITT, totale onderzoeksperiode).

Tabel 5 geeft ischemische beroertes/SEE weer volgens categorie van creatinineklaring bij patiënten met nvAF in ENGAGE AF-TIMI 48. In beide behandelingsgroepen is er een afnemend percentage voorvallen bij toenemende CrCL.

Tabel 5: Aantal ischemische beroertes/SEE volgens categorie van creatinineklaring in ENGAGE AF-TIMI 48, totale onderzoeksperiode van mITT-analyse-set

CrCL-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvallen	Voorvalpercentage (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorvalpercentage (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	63	1,89	1.305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 tot ≤ 70	2.093	85	1,51	2.106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 tot ≤ 90	1.661	45	0,99	1.703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 tot ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 tot ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Afkortingen: N = aantal proefpersonen; mITT-populatie van totale onderzoeksperiode; n = aantal patiënten in subgroep

*HR niet berekend indien het aantal voorvallen < 5 in één behandelingsgroep.

Binnen de subgroepen van nierfunctie kwamen de resultaten voor de secundaire werkzaamheidseindpunten overeen met die voor het primaire eindpunt.

Over de totale onderzoeksperiode van ITT werd een superioriteitstest uitgevoerd.

Beroerte en SEE traden bij minder proefpersonen in de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban dan bij de warfarinegroep op (respectievelijk 1,57% en 1,80% per jaar), met een HR van 0,87 (99% BI: 0,71; 1,07; $p = 0,0807$ voor superioriteit).

De voorgespecificeerde samengestelde eindpunten voor de vergelijking van de behandelingsgroep van 60 mg edoxaban met warfarine voor beroerte, SEE en CV-mortaliteit was HR (99% BI) 0,87 (0,76; 0,99), MACE 0,89 (0,78; 1,00), en beroerte, SEE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak 0,90 (0,80; 1,01).

De resultaten voor mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek waren 769 (3,99% per jaar) voor proefpersonen die 60 mg edoxaban (30 mg dosis verlaagd) gebruikten ten opzichte van 836 (4,35% per jaar) voor warfarine [HR (95% BI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) per subgroep van nierfunctie (edoxaban *versus* warfarine): CrCL 30 tot \leq 50 ml/min [HR (95% BI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCL > 50 tot < 80 ml/min [HR (95% BI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCL \geq 80 ml/min [HR (95% BI): 1,15 (0,95; 1,40)].

60 mg edoxaban (30 mg dosis verlaagd) resulteerde in een lager percentage van cardiovasculaire mortaliteit in vergelijking met warfarine [HR (95% BI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Beoordeelde werkzaamheidsgegevens voor cardiovasculaire mortaliteit per subgroep van nierfunctie (edoxaban *versus* warfarine): CrCL 30 tot \leq 50 ml/min [HR (95% BI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCL > 50 tot < 80 ml/min [HR (95% BI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCL \geq 80 ml/min [HR (95% BI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Veiligheid bij patiënten met nvAF bij ENGAGE AF-TIMI 48

Het primaire veiligheidseindpunt was ernstige bloeding.

In vergelijking met de warfarinegroep was er een aanzienlijke risicovermindering bij ernstige bloeding ten gunste van de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban (respectievelijk 2,75% en 3,43% per jaar) [HR (95% BI): 0,80 (0,71; 0,91); $p = 0,0009$], ICH (respectievelijk 0,39% en 0,85% per jaar) [HR (95% BI): 0,47 (0,34; 0,63); $p < 0,0001$] en andere bloedingstypes (Tabel 6).

De vermindering in fatale bloedingen was ook significant voor de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban in vergelijking met de warfarinegroep (0,21% en 0,38%) [HR (95% BI): 0,55 (0,36; 0,84); $p = 0,0059$ voor superioriteit], voornamelijk in verband met de vermindering van fatale ICH-bloedingen [HR (95% BI): 0,58 (0,35; 0,95); $p = 0,0312$].

Tabel 6: Bloedingen in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek - Veiligheidsanalyse bij behandeling

	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) (N = 7.012)	Warfarine (N = 7.012)
Ernstige bloeding		
n	418	524
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	2,75	3,43
HR (95% BI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-waarde	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	0,39	0,85
HR (95% BI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Fatale bloeding		
n	32	59
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	0,21	0,38
HR (95% BI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM bloeding		
n	1.214	1.396
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	8,67	10,15
HR (95% BI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Elke bevestigde bloeding^c		
n	1.865	2.114
Voorvalpercentage (%/jr) ^a	14,15	16,40
HR (95% BI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Afkortingen: ICH = intracraniale hemorragie, HR = Hazard Ratio *versus* warfarine, BI = betrouwbaarheidsinterval, CRNM = *Clinically Relevant Non-Major* (klinisch relevant niet-ernstig), n = aantal proefpersonen met voorvallen, N = aantal proefpersonen in veiligheidspopulatie, jr = jaar.

- ^a Het voorvalpercentage (%/jr) wordt berekend als aantal voorvallen/proefpersoonjaren blootstelling.
^b ICH omvat primaire hemorragische beroerte, subarachnoïdale bloeding, epi-/subdurale bloeding en ischemische beroerte met ernstige hemorragische conversie. Alle ICH's die werden gerapporteerd op de eCRF-formulieren voor beoordeelde cerebrovasculaire en niet-intracraniale bloeding die werden bevestigd door de beoordelaars zijn opgenomen in de ICH-tellingen.
^c 'Elke bevestigde bloeding' omvat de bloedingen die door de beoordelaar werden gedefinieerd als klinisch manifest.

NB: Een proefpersoon kan in meerdere subcategorieën worden opgenomen als hij/zij een voorval heeft gehad voor deze categorieën. Het eerste voorval van elke categorie is opgenomen in de analyse.

Tabellen 7, 8 en 9 geven ernstige bloedingen, fatale bloedingen en intracraniale bloedingen volgens categorie van creatinineklaring bij patiënten met nvAF in ENGAGE AF-TIMI 48. In beide behandelingsgroepen is er een afnemend percentage voorvallen bij toenemende CrCL.

Tabel 7: Aantal voorvallen van ernstige bloeding volgens categorie van creatinineklaring in ENGAGE AF-TIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling^a

CrCL-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvalle n	Voorval percenta ge (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorval percenta ge (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	96	3,91	1.305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 tot ≤ 70	2.093	148	3,31	2.106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 tot ≤ 90	1.661	108	2,88	1.703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 tot ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 tot ≤ 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)

Tabel 8: Aantal gevallen van fatale bloeding volgens categorie van creatinineklaring in ENGAGE AF-TIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling^a

CrCL-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvalle n	Voorval percenta ge (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorval percenta ge (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	9	0,36	1.305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 tot ≤ 70	2.093	8	0,18	2.106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 tot ≤ 90	1.661	10	0,26	1.703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 tot ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 tot ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabel 9: Aantal gevallen van intracraniale bloeding volgens categorie van creatinineklaring in ENGAGE AF-TIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling^a

CrCL-subgroep (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarine (N = 7.012)			HR (95% BI)
	n	Aantal voorvalle n	Voorval percenta ge (%/jaar)	n	Aantal voorvallen	Voorval percenta ge (%/jaar)	
≥ 30 tot ≤ 50	1.302	16	0,64	1.305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 tot ≤ 70	2.093	19	0,42	2.106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 tot ≤ 90	1.661	17	0,44	1.703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 tot ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 tot ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Afkortingen: N = aantal proefpersonen; mITT-populatie van totale onderzoeksperiode; n = aantal patiënten in subgroep

*HR niet berekend indien het aantal voorvallen < 5 in één behandelingsgroep.

^a Bij behandeling: Tijd vanaf de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot de laatste dosis plus 3 dagen.

In subgroepanalyses, voor proefpersonen in de 60 mg behandelingsgroep van wie de dosis werd vermindert tot 30 mg in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek voor lichaamsgewicht ≤ 60 kg, matig ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers, hadden 104 (3,05% per jaar) proefpersonen op een verminderde dosis van 30 mg edoxaban en 166 (4,85% per jaar) proefpersonen met een verminderde warfarinedosis een ernstige bloeding [HR (95% BI): 0,63 (0,50; 0,81)].

In het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek was er een significante verbetering in het netto klinische resultaat (eerste beroerte, SEE, ernstige bloeding, of mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak; mITT-populatie, totale onderzoeksperiode) ten gunste van edoxaban, HR (95% BI): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024, wanneer 60 mg edoxaban behandelingsgroep werd vergeleken met warfarine.

Behandeling van DVT, behandeling van PE en de preventie van herhaalde DVT en PE (VTE)

Het klinische programma met edoxaban voor veneuze trombo-embolie (VTE) werd ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van edoxaban aan te tonen bij de behandeling van DVT en PE, en de preventie van herhaalde DVT en PE.

In het centrale Hokusai-VTE onderzoek werden 8.292 proefpersonen gerandomiseerd. Eerste werden ze behandeld met heparine (enoxaparine of niet-gefractioneerde heparine) en dan met eenmaal daags 60 mg edoxaban of het vergelijkende geneesmiddel. In de groep met het vergelijkende geneesmiddel hebben proefpersonen de eerste behandeling met heparine gelijktijdig met warfarine ontvangen, getitreerd tot een beoogde INR van 2,0 tot 3,0, gevolgd door alleen warfarine. De duur van de behandeling was 3 tot maximaal 12 maanden, bepaald door de onderzoeker op basis van de klinische kenmerken van de patiënt.

De meerderheid van de met edoxaban behandelde patiënten was blank (69,6%) en Aziatisch (21,0%), 3,8% was zwart, 5,3% was gecategoriseerd als ander ras.

De duur van de behandeling was ten minste 3 maanden voor 3.718 (91,6%) proefpersonen op edoxaban *versus* 3.727 (91,4%) proefpersonen op warfarine; ten minste 6 maanden voor 3.495 (86,1%) proefpersonen op edoxaban *versus* 3.491 (85,6%) proefpersonen op warfarine; en 12 maanden voor 1.643 (40,5%) proefpersonen op edoxaban *versus* 1.659 (40,4%) proefpersonen op warfarine.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het recidief van symptomatische VTE, gedefinieerd als de samenstelling van herhaalde symptomatische DVT, niet-fatale symptomatische PE en fatale PE bij proefpersonen tijdens de onderzoeksperiode van 12 maanden. Secundaire werkzaamheidsresultaten omvatten het samengestelde klinische resultaat van recidiverende VTE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak.

Eenmaal daags 30 mg edoxaban werd gebruikt voor proefpersonen met een of meer van de volgende klinische factoren: matig ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 30 - 50 ml/min), lichaamsgewicht ≤ 60 kg; gelijktijdig gebruik van specifieke P-gp-remmers.

In het Hokusai-VTE onderzoek (Tabel 10) werd aangetoond dat edoxaban niet-inferieur was ten opzichte van warfarine voor het primaire werkzaamheidsresultaat, herhaalde VTE, wat zich voordeed bij 130 van 4.118 proefpersonen (3,2%) in de edoxabangroep *versus* 146 van 4.122 proefpersonen (3,5%) in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,89 (0,70; 1,13); p < 0,0001 voor niet-inferioriteit]. In de warfarinegroep was de mediane TTR (tijd in therapeutisch bereik; INR 2,0 tot 3,0) 65,6%. Voor

proefpersonen die PE vertoonden (met of zonder DVT), hadden 47 (2,8%) proefpersonen op edoxaban en 65 (3,9%) proefpersonen op warfarine een herhaalde VTE [HR (95% BI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten uit het Hokusai-VTE onderzoek - mITT-populatie, totale onderzoeksperiode

Primair eindpunt ^a	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd) (N = 4.118)	Warfarine (N = 4.122)	Edoxaban versus warfarine HR (95% BI) ^b p-waarde ^c
Alle proefpersonen met symptomatische herhaalde VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-waarde < 0,0001 (niet-inferioriteit)
PE met of zonder DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fatale PE of overlijden waar PE niet uitgesloten kan worden	24 (0,6)	24 (0,6)	
Niet-fatale PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Alleen DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; DVT = diepveneuze trombose; mITT = gemodificeerde *intent-to-treat*; HR = Hazard Ratio *versus* warfarine; n = aantal proefpersonen met voorvallen; N = aantal proefpersonen in mITT-populatie; PE = pulmonaire embolie; VTE = voorvallen van veneuze trombo-embolie.

- ^a Het primaire werkzaamheidseindpunt is beoordeelde symptomatische herhaalde VTE (d.w.z. het samengestelde eindpunt van DVT, niet-fatale PE en fatale PE).
- ^b HR, tweezijdig BI zijn gebaseerd op het proportionele risico-regressiemodel van Cox, met inbegrip van behandeling en de volgende randomisatie-stratificatiefactoren als covariaten: diagnose gesteld (PE met of zonder DVT, alleen DVT), risicofactoren bij aanvang (tijdelijke factoren, alle overige) en de noodzaak van een dosis van 30 mg edoxaban/edoxabanplacebo bij de randomisatie (ja/nee).
- ^c De p-waarde is voor de vooraf gedefinieerde niet-inferioriteitsmarge van 1,5.

Voor de proefpersonen van wie de dosis werd verminderd tot 30 mg (voornamelijk laag lichaamsgewicht of nierfunctie) hadden 15 proefpersonen (2,1%) op edoxaban en 22 (3,1%) op warfarine een herhaalde VTE [HR (95% BI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Het secundaire samengestelde eindpunt van herhaalde VTE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak trad op bij 138 proefpersonen (3,4%) in de edoxabangroep en 158 proefpersonen (3,9%) in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,87 (0,70; 1,10)].

De resultaten voor mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) bij Hokusai-VTE waren 136 (3,3%) voor proefpersonen die 60 mg edoxaban namen (30 mg dosis verminderd) ten opzichte van 130 (3,2%) voor warfarine.

In een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van PE-proefpersonen werden 447 (30,6%) en 483 (32,2%) van respectievelijk met edoxaban en warfarine behandelde proefpersonen geïdentificeerd als PE en NT-proBNP \geq 500 pg/ml hebbend. Het primaire werkzaamheidsresultaat trad op bij 14 (3,1%) en 30 (6,2%) van proefpersonen op respectievelijk edoxaban en warfarine, [HR (95% BI): 0,50 (0,26; 0,94)].

De werkzaamheidsresultaten voor vooraf gespecificeerde grote subgroepen (met de benodigde dosisverlaging), waaronder leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en nierfunctiestatus, kwamen overeen met de primaire werkzaamheidsresultaten voor de totale tijdens de studie bestudeerde populatie.

Veiligheid bij patiënten met VTE (DVT en PE) bij Hokusai-VTE

Het primaire veiligheidseindpunt was klinisch relevante bloeding (ernstig of klinisch relevant niet-ernstig).

Tabel 11 geeft een overzicht van de beoordeelde gevallen van bloedingen voor de veiligheidsanalyse tijdens de periode van behandelen.

Er was een significante risicovermindering ten gunste van edoxaban in vergelijking met warfarine voor het primaire veiligheidseindpunt van klinisch relevante bloeding, een samenstelling van ernstige bloeding of klinisch relevante niet-ernstige bloeding (CRNM), die zich bij 349 van 4.118 proefpersonen (8,5%) in de edoxabangroep en bij 423 van 4.122 proefpersonen (10,3%) in de warfarinegroep [HR (95% BI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 voor superioriteit] voordeden.

Tabel 11: Bloedingen in Hokusai-VTE onderzoek - Veiligheidsanalyse tijdens de behandelperiode^a

	Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verminderd) (N = 4.118)	Warfarine (N = 4.122)
Klinisch relevante bloeding (ernstig en CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% BI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-waarde	0,004 (voor superioriteit)	
Ernstige bloeding n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% BI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH fataal	0	6 (0,1)
ICH niet-fataal	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM bloeding		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% BI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Alle bloeding		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
HR (95% BI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Afkortingen: ICH = intracraniale hemorragie, HR = Hazard Ratio *versus* warfarine; BI = betrouwbaarheidsinterval; N = aantal proefpersonen in veiligheidspopulatie; n = aantal voorvallen; CRNM = clinically relevant non-major (klinisch relevant niet-ernstig)

^a Periode van behandelen: Tijd vanaf eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot laatste dosis plus 3 dagen.

^b Primaire veiligheidseindpunten: Klinisch relevante bloeding (samenstelling van ernstige en klinisch relevante niet-ernstige bloeding).

In subgroepanalyses, voor proefpersonen van wie de dosis werd verminderd tot 30 mg in het Hokusai-VTE onderzoek voor lichaamsgewicht \leq 60 kg, matig ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers, hadden 58 (7,9% per jaar) proefpersonen op een verminderde dosis van 30 mg edoxaban en 92 (12,8% per jaar) proefpersonen met warfarine een ernstig bloedingsvoorval of CRNM-voorval [HR (95% BI): 0,62 (0,44; 0,86)].

In het Hokusai-VTE onderzoek was het netto klinische resultaat (herhaalde VTE, ernstige bloeding of mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak; mITT-populatie, totale onderzoeksperiode) HR (95% BI) 1,00 (0,85; 1,18) wanneer edoxaban werd vergeleken met warfarine.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met edoxaban in één of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten ter preventie van arteriële trombose, behandeling van trombo-embolie en preventie van trombo-embolie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Edoxaban wordt geabsorbeerd met piekplasmaconcentraties binnen 1 - 2 uur. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 62%. Voedsel verhoogt piekblootstelling in verschillende mate, maar heeft een minimaal effect op totale blootstelling. Edoxaban werd met of zonder voedsel toegediend in de ENGAGE AF-TIMI 48 en Hokusai-VTE onderzoeken. Edoxaban is slecht oplosbaar bij een pH van 6,0 of hoger. Gelijktijdige toediening van protonpompremmers had geen relevante invloed op blootstelling van edoxaban.

Distributie

De dispositie is bifasisch. Het distributievolume is 107 (19,9) l gemiddeld (SD).

De in-vitrobinding aan plasma-eiwit is ongeveer 55%. Er is geen klinisch relevante accumulatie van edoxaban (accumulatieverhouding 1,14) met eenmaal daagse dosering. *Steady state* concentraties worden binnen 3 dagen bereikt.

Biotransformatie

Onveranderd edoxaban is de belangrijkste vorm in plasma. Edoxaban wordt gemetaboliseerd via hydrolyse (gemedieerd door carboxylesterase 1), conjugatie of oxidatie door CYP3A4/5 (< 10%). Edoxaban heeft drie actieve metabolieten; de voornaamste metaboliet (M-4), gevormd door hydrolyse, is actief en bereikt minder dan 10% van de blootstelling van de moedermolecule bij gezonde proefpersonen. Blootstelling aan de andere metabolieten is minder dan 5%. Edoxaban is een substraat voor de effluxtransporter P-glycoproteïne (P-gp), maar geen substraat voor opnametransporters, zoals organische aniontransporter polypeptide OATP1B1, organische aniontransporters OAT1 of OAT3, of organische kationtransporter OCT2. De actieve metaboliet ervan is een substraat voor OATP1B1.

Eliminatie

Bij gezonde proefpersonen wordt de totale klaring geraamd op 22 (\pm 3) l/uur; 50% wordt renaal geklaard (11 l/uur). Renale klaring neemt ongeveer 35% van de toegediende dosis voor zijn rekening. Metabolisme en gal-/intestinale uitscheiding nemen de resterende klaring voor hun rekening. De $t_{1/2}$ voor orale toediening is 10 - 14 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Edoxaban vertoont ongeveer dosis-proportionele farmacokinetiek voor doses van 15 mg tot 60 mg bij gezonde proefpersonen.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Na rekening te hebben gehouden met de nierfunctie en het lichaamsgewicht, had de leeftijd geen extra klinisch significant effect op de farmacokinetiek van edoxaban in een farmacokinetische analyse van de populatie van het centrale Fase 3-onderzoek bij nvAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Geslacht

Na rekening te hebben gehouden met het lichaamsgewicht, had het geslacht geen extra klinisch significant effect op de farmacokinetiek van edoxaban in een farmacokinetische analyse van de populatie van het centrale Fase 3-onderzoek bij nvAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnische origine

In een farmacokinetische analyse van de populatie van het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek, waren piek- en totale blootstelling bij Aziatische patiënten en niet-Aziatische patiënten vergelijkbaar.

Nierfunctiestoornis

De AUC's van plasma voor proefpersonen met lichte (CrCL > 50 - 80 ml/min), matig ernstige (CrCL 30 - 50 ml/min) en ernstige (CrCL < 30 ml/min maar geen dialyse ondergaand) nierfunctiestoornis waren met respectievelijk 32%, 74% en 72% verhoogd in relatie tot proefpersonen met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis wijzigt het metabolietenprofiel en wordt een grotere kwantiteit van actieve metabolieten gevormd.

Er is een lineair verband tussen plasmaconcentratie van edoxaban en anti-FXa-activiteit, ongeacht de nierfunctie.

Proefpersonen met ESRD die peritoneale dialyse ondergingen, hadden 93% hogere totale blootstelling in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Populatie PK-modellering geeft aan dat blootstelling ongeveer verdubbelt bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCL 15 - 29 ml/min) in relatie tot patiënten met een normale nierfunctie.

Anti-FXa-activiteit volgens categorie van CrCL

Tabel 12 hieronder geeft voor elke indicatie de anti-factor Xa-activiteit van edoxaban volgens categorie van CrCL.

Tabel 12: Anti-FXa-activiteit van edoxaban volgens creatinineklaring

Dosis edoxaban	CrCL (ml/min)	Anti-FXa-activiteit van edoxaban na de dosis (IE/ml) ¹	Anti-FXa-activiteit van edoxaban vóór de dosis (IE/ml) ²
Mediaan [2,5 - 97,5% bereik]			
Preventie van beroerte en systemische embolie: nvAF			
30 mg eenmaal daags	≥ 30 tot ≤ 50	2,92 [0,33 - 5,88]	0,53 [0,11 - 2,06]
60 mg eenmaal daags*	> 50 tot ≤ 70	4,52 [0,38 - 7,64]	0,83 [0,16 - 2,61]
	> 70 tot ≤ 90	4,12 [0,19 - 7,55]	0,68 [0,05 - 2,33]
	> 90 tot ≤ 110	3,82 [0,36 - 7,39]	0,60 [0,14 - 3,57]
	> 110 tot ≤ 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]
Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTE)			
30 mg eenmaal daags	≥ 30 tot ≤ 50	2,21 [0,14 - 4,47]	0,22 [0,00 - 1,09]
60 mg eenmaal daags*	> 50 tot ≤ 70	3,42 [0,19 - 6,13]	0,34 [0,00 - 3,10]
	> 70 tot ≤ 90	2,97 [0,24 - 5,82]	0,24 [0,00 - 1,77]
	> 90 tot ≤ 110	2,82 [0,14 - 5,31]	0,20 [0,00 - 2,52]
	> 110 tot ≤ 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]

*Dosisverlaging tot 30 mg voor laag lichaamsgewicht ≤ 60 kg of specifieke gelijktijdige P-glycoproteïne (P-gp)-remmers

¹ Na de dosis komt overeen met C_{max} (na de dosis werden monsters 1 - 3 uur na toediening van edoxaban afgenomen)

² Vóór de dosis komt overeen met C_{min}

Hoewel voor de behandeling met edoxaban geen routinematige controle nodig is, kan het effect op anticoagulatie worden geschat door een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor Xa-bepaling. Deze evaluatie kan zinvol zijn in uitzonderlijke situaties, waarbij kennis van blootstelling aan edoxaban kan bijdragen aan het nemen van klinische beslissingen, zoals bijv. bij overdosering en spoedoperatie (zie ook rubriek 4.4).

Hemodialyse

Een 4 uur durende hemodialysesessie verminderde de totale blootstellingen aan edoxaban met minder dan 9%.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis vertoonden vergelijkbare farmacokinetiek en farmacodynamica ten opzichte van hun overeenkomende gezonde controlegroep. Edoxaban is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Lichaamsgewicht

Bij een farmacokinetische analyse van de populatie van het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek bij nvAF waren C_{max} en AUC bij patiënten met een mediaan laag lichaamsgewicht (55 kg) respectievelijk verhoogd met 40% en 13% in vergelijking met patiënten met een mediaan hoog lichaamsgewicht (84 kg). In Fase 3 klinische onderzoeken (zowel nvAF- als VTE-indicaties) hadden patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 60 kg een 50% edoxabandosisvermindering, en hadden een soortgelijke werkzaamheid en minder bloeding in vergelijking met warfarine.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

PT, INR, aPTT en anti-factor Xa correleren lineair met edoxabanconcentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel of fototoxiciteit.

Reproductietoxicologie

Edoxaban vertoonde vaginale bloeding bij hogere doses bij ratten en konijnen maar had geen invloed op de reproductieve prestatie van moeder-/vaderratten.

Bij ratten werden geen effecten op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

Bij reproductieonderzoeken bij dieren, vertoonden konijnen verhoogde incidentie van galblaasverschillen bij een dosering van 200 mg/kg die ongeveer 65 keer de maximaal aanbevolen humane dosis (MRHD) van 60 mg/dag op basis van totaal lichaamsoppervlakte in mg/m^2 is. Verhoogde postimplantatiezwangerschapsverliezen deden zich voor bij ratten bij respectievelijk 300 mg/kg/dag (ongeveer 49 keer de MRHD) en bij konijnen bij 200 mg/kg/dag (ongeveer 65 keer de MRHD).

Edoxaban werd in de moedermelk van lacterende ratten uitgescheiden.

Environmental Risk Assessment (ERA – Milieu- en effectenbeoordeling)

De werkzame stof edoxabantosilaat is persistent in het milieu (voor instructies met betrekking tot het verwijderen zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Mannitol (E421)

Voorgegelatiniseerd zetmeel

Crospovidon

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)

Macrogol 8000

Titaandioxide (E171)

Talk

Carnaubawas

IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen. Dozen van 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.

PVC/aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 10 x 1, 50 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

19 oktober 2015