SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Edoxaban Krka 15 mg filmuhúðaðar töflur
Edoxaban Krka 30 mg filmuhúðaðar töflur
Edoxaban Krka 60 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Edoxaban Krka 15 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur edoxaban tósílat einhýdrat sem jafngildir 15 mg af edoxabani.

Edoxaban Krka 30 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur edoxaban tósílat einhýdrat sem jafngildir 30 mg af edoxabani.

Edoxaban Krka 60 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur edoxaban tósílat einhýdrat sem jafngildir 60 mg af edoxabani.

Hjálparefni með þekkta verkun: dextröt (glókósi).
Hver 15 mg tafla inniheldur u.þ.b. 42 mg af glúkósa.
Hver 30 mg tafla inniheldur u.þ.b. 84 mg af glúkósa.
Hver 60 mg tafla inniheldur u.þ.b. 168 mg af glúkósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Edoxaban Krka 15 mg filmuhúðaðar töflur: ljósbrúnappelsínugular, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, merktar með E1 á annarri hlið töflunnar. Stærð taflna: þvermál u.þ.b. 6 mm.
Edoxaban Krka 30 mg filmuhúðaðar töflur: bleikar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, merktar með E2 á annarri hlið töflunnar. Stærð taflna: þvermál u.þ.b. 8 mm.
Edoxaban Krka 60 mg filmuhúðaðar töflur: brúngular, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, merktar með E3 á annarri hlið töflunnar. Stærð taflna: þvermál u.þ.b. 10 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Edoxaban Krka er ætlað sem forvörn gegn slagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (nonvalvular atrial fibrillation, NVAF) ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, svo sem hjartabilun, háum blóðþrýstingi, aldri ≥ 75 ár, sykursýki, sögu um slag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA).

Edoxaban Krka er ætlað sem meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE), og sem forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 um sjúklinga með lungnasegarek sem eru blóðaflfræðilega hvikulir (haemodynamically unstable)).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Forvörn gegn slagi og segareki í slagæð
Ráðlagður skammtur er 60 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring.
Meðferð með edoxabani hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (NVAF) skal vera langtímameðferð.

Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum, meðferð við lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (bláæðasegareki)
Ráðlagður skammtur er 60 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring eftir upphafsmeðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í að minnsta kosti 5 daga (sjá kafla 5.1). Edoxaban og upphafssegavarnarlyf til inndælingar má ekki gefa samtímis.
Tímalengd meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (bláæðasegareki, VTE), og til forvarnar gegn endurteknu bláæðasegareki skal vera einstaklingsbundin að undangengnu vandlegu mati á ávinningi meðferðar annars vegar og blæðingarhættu hins vegar (sjá kafla 4.4).
Meðferð í stuttan tíma (að minnsta kosti 3 mánuði) á að grundvallast á tímabundnum áhættuþáttum (t.d. nýlegri skurðaðgerð, áverka eða hreyfingarleysi) og meðferð til lengri tíma á að grundvallast á varanlegum áhættuþáttum eða segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki af óþekktum orsökum.

Fyrir gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og bláæðasegarek er ráðlagður skammtur 30 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring þar sem einn eða fleiri af eftirfarandi klínískum þáttum eiga við:
- Miðlungsmikil eða veruleg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCl) 15 - 50 ml/mín.)
- Lítil líkamsþyngd ≤ 60 kg
- Samhliða notkun eftirfarandi P-glýkóprótein (P-gp) hemla: cíklósporíns, drónedaróns, erýtrómýcíns eða ketókónazóls.

Tafla 1: Samantekt á skömmtum fyrir gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og bláæðasegarek (segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek)

Samantekt á leiðbeiningum um skömmtun		
Ráðlagður skammtur		60 mg edoxaban einu sinni á sólarhring
Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga þar sem einn eða fleiri af eftirfarandi klínískum þáttum eiga við:		
Skert nýrnastarfsemi	*Skerðing miðlungsmikil eða veruleg (CrCl 15 – 50 ml/mín.)*	30 mg edoxaban einu sinni á sólarhring
Lítil líkamsþyngd	*≤ 60 kg*	
P-gp hemlar	*Cíklósporín, drónedarón, erýtrómýcín og ketókónazól*	

Ef skammtur gleymist
Ef skammtur af edoxabani gleymist skal taka skammtinn strax og halda síðan áfram daginn eftir með því að taka lyfið einu sinni á sólarhring eins og mælt er með. Sjúklingurinn á ekki að taka tvöfaldan ávísaðan skammt á sama degi til þess að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Skipt yfir í eða úr edoxabani
Samfelld segavarnarmeðferð er mikilvæg fyrir sjúklinga með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og bláæðasegarek. Kringumstæður geta verið til staðar sem gefa tilefni til breytinga á segavarnarmeðferð (tafla 2).

Tafla 2: Skipt úr meðferð með segavarnalyfi fyrir gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og bláæðasegarek (segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek)

Skipt yfir í edoxaban		
Úr	**Yfir í**	**Ráðleggingar**
K-vítamínhemli	Edoxaban	Hætta skal meðferð með K-vítamínhemli og hefja meðferð með edoxabani þegar INR (e. International Normalised Ratio) er ≤ 2,5.
Segavarnarlyfjum til inntöku öðrum en K-vítamínhemlum • dabigatrani • rivaroxabani • apixabani	Edoxaban	Hætta skal meðferð með dabigatrani, rivaroxabani eða apixabani og hefja meðferð með edoxabani þegar komið er að næsta skammti af segavarnarlyfinu til inntöku (sjá kafla 5.1).
Segavarnarlyfjum til inndælingar	Edoxaban	Þessi lyf má ekki gefa samtímis. Segavarnarlyf til notkunar undir húð (þ.e.: lág sameinda heparín (e. low molecular weight heparin (LMWH), fondaparinux): Hætta skal meðferð með segavarnarlyfjum til notkunar undir húð og hefja notkun edoxabans þegar komið er að næsta skammti af segavarnarlyfi til notkunar undir húð.
		Ósundurgreint heparín (e. unfractionated heparin, UFH) til notkunar í bláæð: Hætta skal innrennslisgjöfinni og hefja meðferð með edoxabani 4 klst. síðar.

Skipt úr edoxabani		
Úr	**Yfir í**	**Ráðleggingar**
Edoxabani	K-vítamín hemil	Mögulegt er að segavörn verði ófullnægjandi meðan á breytingunni úr edoxabani yfir í K-vítamínhemil stendur. Tryggja skal samfellda fullnægjandi segavarnarmeðferð meðan á skiptingu yfir í annað segavarnarlyf stendur. *Lyf til inntöku:* Sjúklingum sem eru á 60 mg skammti skal gefa 30 mg skammt af edoxabani einu sinni á sólarhring ásamt viðeigandi skammti af K-vítamínhemli. Sjúklingum sem eru á 30 mg skammti (vegna eins eða fleiri af eftirfarandi klínískum þáttum: miðlungsmikillar eða verulega skertrar nýrnastarfsemi (CrCl 15-50 ml/mín.), lítillar líkamsþyngdar eða notkunar samhliða ákveðnum P-gp hemlum) skal gefa 15 mg skammt af edoxabani einu sinni á sólarhring ásamt viðeigandi skammti af K-vítamínhemli. Sjúklingar eiga ekki að taka hleðsluskammt af K-vítamínhemli til þess að ná stöðugu INR á bilinu 2 til 3 án tafar. Mælt er með því að taka tillit til viðhaldsskammtsins af K-vítamínhemlinum og hvort sjúklingurinn hefur áður verið á K-vítamínhemli eða að nota gilt INR-miðað reiknirit fyrir meðferð með K-vítamínhemli, í samræmi við verklag á viðkomandi stað. Þegar INR gildi ≥ 2,0 er náð skal hætta gjöf edoxabans. Flestir sjúklingar (85%) ættu að ná INR ≥ 2,0 innan 14 daga á samhliða meðferð með edoxabani og K-vítamínhemli. Eftir 14 daga er mælt með að hætta gjöf edoxabans og halda meðferð með K-vítamínhemlinum áfram og að títra hann til að ná INR á bilinu 2 til 3. Mælt er með því að mæla INR að minnsta kosti þrisvar sinnum á fyrstu 14 dögunum meðan á samhliða meðferð stendur, rétt áður en daglegi skammturinn af edoxabani er tekinn til þess að lágmarka áhrif edoxabans á INR mælingar. Samhliða meðferð með edoxabani og K-vítamínhemli getur hækkað INR gildið rétt eftir edoxaban skammtinn um allt að 46%. *Lyf til inndælingar:* Hætta skal gjöf edoxabans og gefa segavarnarlyf til inndælingar og K-vítamínhemil þegar komið er að næsta skammti af edoxabani. Þegar stöðugu INR gildi ≥ 2,0 er náð skal hætta gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og halda meðferð með K-vítamínhemlinum áfram.

Skipt úr edoxabani		
Úr	**Yfir í**	**Ráðleggingar**
Edoxabani	Segavarnarlyf til inntöku, önnur en K-vítamínhemla	Hætta skal gjöf edoxabans og hefja gjöf segavarnarlyfs sem ekki er K-vítamínhemill þegar komið er að næsta skammti af edoxabani.
Edoxabani	Segavarnarlyf til inndælingar	Þessi lyf má ekki gefa samtímis. Hætta skal gjöf edoxabans og hefja gjöf segavarnarlyfs til inndælingar þegar komið er að næsta skammti af edoxabani.

Sérstakir sjúklingahópar
Aldraðir
Ekki er þörf á minnkun skammta (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Meta skal nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum með því að reikna út kreatínínúthreinsun (CrCl) áður en meðferð með edoxabani er hafin til þess að útiloka sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi (þ.e. CrCl < 15 ml/mín.), til þess að nota réttan skammt af edoxabani hjá sjúklingum með CrCl 15 - 50 ml/mín (30 mg einu sinni á dag) og hjá sjúklingum með CrCl > 50 ml/mín. (60 mg einu sinni á dag) og einnig þegar taka þarf ákvörðun um notkun edoxabans hjá sjúklingum með aukna kreatínínúthreinsun (sjá kafla 4.4).

Einnig skal meta nýrnastarfsemi þegar grunur leikur á breytingu á nýrnastarfsemi meðan á meðferð stendur (t.d. þegar um er að ræða minnkað blóðrúmmál eða vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja).

Aðferðin sem notuð var til að meta nýrnastarfsemi (CrCl í ml/mín.) meðan á klínískri þróun edoxabans stóð, var Cockcroft-Gault aðferðin. Jafnan er eftirfarandi:

- Fyrir kreatínín í µmól/l:

$$\frac{1{,}23 \times (140 - \text{aldur [ár]}) \times \text{þyngd [kg]} \; (\times 0{,}85 \text{ hjá konum})}{\text{kreatínín í sermi [µmól/l]}}$$

- Fyrir kreatínín í mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{aldur [ár]}) \times \text{þyngd [kg]} \; (\times 0{,}85 \text{ hjá konum})}{72 \times \text{kreatínín í sermi [mg/dl]}}$$

Mælt er með þessari aðferð þegar verið er að meta kreatínínúthreinsun sjúklinga fyrir meðferð með edoxabani og meðan á meðferð stendur.

Hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (CrCl > 50 – 80 ml/mín.) er ráðlagður skammtur af edoxabani 60 mg einu sinni á sólarhring.

Hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl > 15 – 50 ml/mín.), er ráðlagður skammtur af edoxabani 30 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (end stage renal disease, ESRD) (CrCl < 15 ml/mín.) eða sem eru á blóðskilun, er ekki mælt með notkun edoxabans (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Edoxaban má ekki gefa sjúklingum með lifrarsjúkdóm með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu (sjá kafla 4.3).

Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi er ekki mælt með notkun edoxabans (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi er ráðlagður skammtur af edoxabani 60 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.2). Edoxaban skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með hækkuð lifrarensím (alanín amínótransferasa (ALAT) eða aspartat transamínasa (ASAT) >2 x eðlileg efri mörk (ULN)) eða heildarbilirúbín ≥1,5 x eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal nota edoxaban með varúð hjá þessum hópi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Áður en meðferð með edoxabani er hafin skal gera rannsóknir á lifrarstarfsemi.

Líkamsþyngd
Hjá sjúklingum með líkamsþyngd ≤ 60 kg er ráðlagður skammtur af edoxabani 30 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.2).

Kyn
Ekki er þörf á minnkun skammta (sjá kafla 5.2).

Samhliða notkun Edoxaban Krka og P-glýkóprótein (P-gp) hemla
Hjá sjúklingum sem taka Edoxaban Krka samhliða eftirfarandi P-gp hemlum: cíklósporíni, drónedaróni, erýtrómýcíni eða ketókónazóli er ráðlagður skammtur af Edoxaban Krka 30 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.5). Ekki er þörf á að minnka skammta við notkun samhliða amíódaróni, kínidíni eða verapamíli (sjá kafla 4.5).
Notkun Edoxaban Krka ásamt öðrum P-gp hemlum þ.m.t. HIV próteasahemlum hefur ekki verið rannsökuð.

Sjúklingar sem gangast undir rafvendingu
Hefja má eða halda áfram notkun Edoxaban Krka hjá sjúklingum sem gætu þurft að gangast undir rafvendingu. Við rafvendingu sem stýrt er með ómskoðun á hjarta um vélinda (transosophageal echocardiogram, TEE) hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með segavarnarlyfjum, skal hefja meðferð með Edoxaban Krka a.m.k. **2 klst.** fyrir rafvendingu til að tryggja fullnægjandi segavörn (sjá kafla 5.1 og 5.2). Framkvæma skal rafvendingu innan 12 klst. eftir skammt Edoxaban Krka á meðferðardeginum.
Fyrir alla sjúklinga sem gangast undir rafvendingu: Fyrir rafvendingu á að leita staðfestingar á því að sjúklingurinn hafi tekið Edoxaban Krka samkvæmt ávísun. Við ákvörðun um að hefja meðferð og meðferðarlengd á að hafa hliðsjón af gildandi leiðbeiningum um segavarnir hjá sjúklingum sem gangast undir rafvendingu.

Börn
Ekki er mælt með notkun edoxabans fyrir börn og unglinga frá fæðingu til 18 ára aldurs með staðfest bláæðasegarek (lungnasegarek og/eða segamyndun í djúplægum bláæðum) þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun. Tiltækum upplýsingum um sjúklinga með bláæðasegarek er lýst í köflum 4.8, 5.1 og 5.2.

<u>Lyfjagjöf</u>

Til inntöku.
Taka má edoxaban með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Fyrir sjúklinga sem ekki geta kyngt heilum töflum má mylja Edoxaban Krka töflur og blanda þeim í vatn eða eplamauk og gefa strax til inntöku (sjá kafla 5.2).

Að öðrum kosti má mylja Edoxaban Krka töflur og blanda þeim í lítið magn af vatni og gefa strax um sondu í gegnum nef eða næringarsondu í maga, sem þarf að skola með vatni að því loknu (sjá kafla 5.2 og kafla 6.6). Muldar Edoxaban Krka töflur eru stöðugar í vatni og eplamauki í allt að 4 klukkustundir.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Klínískt mikilvæg virk blæðing.

Lifrarsjúkdómur með blóðstorkutruflunum og blæðingarhættu sem hefur klíníska þýðingu.

Áverki eða ástand þar sem talið er að veruleg hætta geti verið á mikilli blæðingu. Um getur verið að ræða sár sem er eða hefur nýlega verið í meltingarvegi, illkynja æxli þar sem mikil hætta er á blæðingu, nýlegur áverki á heila eða mænu, nýleg aðgerð á heila, mænu eða auga, nýleg innankúpublæðing, þekktir æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlpar eða mjög afbrigðilegar æðar í mænu eða heila.

Verulega hár blóðþrýstingur sem ekki hefur náðst stjórn á.

Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. ósundurgreindu heparíni, lág sameinda heparíni (enoxaparíni, dalteparíni o.s.frv.), heparínafleiðum (fondaparinux o.s.frv.), segavarnarlyfjum til inntöku (warfaríni, dabigatranetexilati, rivaroxabani, apixabani o.s.frv.), nema við þær sérstöku aðstæður að verið sé að skipta um segavarnarmeðferð til inntöku (sjá kafla 4.2) eða ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð (sjá kafla 4.5).

Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Edoxaban í 15 mg skammti er ekki ætlað til notkunar eitt sér, þar sem það getur leitt til minnkaðrar verkunar. Það er eingöngu ætlað til notkunar þegar skipt er úr 30 mg skammti af edoxabani (hjá sjúklingum með einn eða fleiri klíníska þætti sem auka útsetningu þeirra fyrir lyfinu; sjá töflu 1) yfir í K-vítamínhemil, og þá ásamt viðeigandi skammti af K-vítamínhemli (sjá töflu 2 í kafla 4.2).

Blæðingarhætta

Edoxaban eykur hættu á blæðingum og getur valdið alvarlegum og mögulega banvænum blæðingum. Eins og við á um önnur segavarnarlyf skal nota edoxaban með varúð hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á blæðingum. Hætta skal gjöf edoxabans við mikla blæðingu (sjá kafla 4.8 og 4.9).

Í klínískum rannsóknum sáust oftar blæðingar úr slímhúð (t.d. blóðnasir, blæðingar í meltingarfærum og í þvag- og kynfærum) og blóðleysi, við langtímameðferð með edoxabani samanborið við meðferð með K-vítamínhemlum. Því gætu, þegar við á, mælingar á hemóglóbíni/hematókrít verið gagnlegar auk fullnægjandi klínísks eftirlits, til þess að greina dulda blæðingu.

Nokkrir sjúklingahópar, sem gerð er grein fyrir hér að neðan, eru í aukinni blæðingarhættu. Fylgjast þarf náið með þessum sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um blæðingu og blóðleysi eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.8). Ef óútskýrð lækkun hemóglóbíns eða blóðþrýstingsfall á sér stað ber að leita að blæðingarstað.

Ekki er hægt að hafa áreiðanlegt eftirlit með segavarnandi verkun edoxabans með stöðluðum blóðrannsóknum. Ekkert sértækt mótefni er til sem vinnur gegn segavarnandi verkun edoxabans (sjá kafla 4.9).

Blóðskilun hefur ekki marktæk áhrif til aukningar á úthreinsun edoxabans (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Nota skal samhliða gjöf edoxabans og acetýlsalicýlsýru með varúð hjá öldruðum vegna hugsanlega hærri blæðingarhættu (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Flatarmál undir ferli (AUC) í plasma hjá einstaklingum með vægt (CrCl > 50 - 80 ml/mín.), miðlungsmikið (CrCl 30 - 50 ml/mín.) og verulega (CrCl < 30 ml/mín., en ekki á blóðskilun) skerta nýrnastarfsemi hækkaði um 32%, 74%, og 72%, talið upp í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá minnkun skammta í kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða á blóðskilun er ekki mælt með notkun Edoxaban Krka (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum

Tilhneiging til minnkandi verkunar edoxabans var greinileg með aukinni kreatínínúthreinsun samanborið við warfarínmeðferð sem góð stjórnun hefur náðst á (sjá kafla 5.1 fyrir ENGAGE AF-TIMI 48 og viðbótarupplýsingar úr E314 og ETNA-AF).

Einungis skal nota edoxaban hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og mikla kreatínínúthreinsun eftir vandlegt mat á hættu á segareki og blæðingum hjá viðkomandi einstaklingi.

Mat á nýrnastarfsemi: Hafa skal eftirlit með kreatínínúthreinsun hjá öllum sjúklingum við upphaf meðferðar og síðan eftir því sem klínískar aðstæður gefa tilefni til (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Edoxaban er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Edoxaban skal nota með varúð hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með hækkuð lifrarensím (ALAT/ASAT > 2 x eðlileg efri mörk) eða heildarbilirúbín ≥ 1,5 x eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal nota edoxaban með varúð hjá þessum hópi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Áður en meðferð með edoxabani er hafin skal gera rannsóknir á lifrarstarfsemi.
Mælt er með reglulegu eftirliti með lifrarstarfsemi hjá sjúklingum á meðferð með edoxabani í meira en 1 ár.

Meðferð hætt fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir

Ef hætta verður segavarnandi meðferð til að draga úr hættu á blæðingum við skurðaðgerðir eða aðrar aðgerðir skal stöðva meðferð með edoxabani eins fljótt og hægt er og helst að minnsta kosti 24 klst. fyrir aðgerð.

Þegar ákveða skal hvort seinka skuli aðgerð þar til 24 klukkustundum eftir síðasta skammt af edoxabani skal vega aukna hættu á blæðingu á móti því hversu aðkallandi aðgerðin er. Eftir skurðaðgerð eða aðrar aðgerðir skal hefja meðferð með edoxabani um leið og blæðing hefur verið stöðvuð á fullnægjandi hátt og hafa skal í huga að það tekur 1 – 2 klst. að ná segavarnandi verkun edoxabans. Ef ekki er hægt að gefa lyf til inntöku meðan á skurðaðgerð stendur eða eftir hana skal íhuga að gefa segavarnarlyf til inndælingar og skipta síðan yfir í edoxaban einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2).

Milliverkun við önnur lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun

Samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á blóðstorknun geta aukið hættu á blæðingum. Það á við um acetýlsalicýlsýru, $P2Y_{12}$ blóðflöguhemjandi lyf, önnur segavarnarlyf, meðferð með fíbrínleysandi lyfjum, sértækum serótónín endurupptökuhemlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlum (SNRI) og langvarandi notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (sjá kafla 4.5).

Gervihjartalokur og miðlungsmikil eða veruleg míturlokuþrengsli

Edoxaban hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með gervihjartalokur, sjúklingum með lífrænar lokur á fyrstu þremur mánuðunum eftir ígræðslu, með eða án gáttatifs, eða hjá sjúklingum með miðlungsmikil eða veruleg míturlokuþrengsli. Því er ekki mælt með notkun edoxabans hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar með lungnasegarek sem eru blóðaflfræðilega hvikulir eða sjúklingar sem þurfa segasundrun eða brottnám lungnasega

Ekki er mælt með edoxabani sem valkosti í stað ósundurgreinds heparíns hjá sjúklingum með lungnasegarek sem eru blóðaflfræðilega hvikulir eða gætu gengist undir segasundrun eða brottnám lungnasegans, vegna þess að öryggi og verkun edoxabans við slíkar klínískar aðstæður hefur ekki verið staðfest.

Sjúklingar með virkt krabbamein

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun edoxabans til meðferðar og/eða forvarnar gegn bláæðasegareki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.

Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun þ.m.t. edoxaban handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum).

Breytur á storkuprófum

Þó að ekki sé þörf á reglulegu eftirliti með meðferð með edoxabani, er hægt að áætla segavarnandi áhrif með kvarðaðri magngreiningu á virkni gegn storkuþætti Xa sem getur verið gagnlegt við klíníska ákvarðanatöku við sérstakar aðstæður eins og t.d. við ofskömmtun og bráðaskurðaðgerðir (sjá einnig kafla 5.2).

Edoxaban lengir hefðbundin storkupróf svo sem prótrombíntíma (e. prothrombintime, PT), INR og virkjaðan hlutatrombóplastíntíma (e. activated partial thromboplastin time, aPTT), en það er afleiðing af hömlun storkuþáttar Xa. Breytingar sem komu fram á þessum storkuprófum við ráðgerða meðferðarskammta voru hins vegar litlar, breytileiki þeirra var mikill, og þær voru ekki gagnlegar við eftirlit með segavarnandi verkun edoxabans.

Hjálparefni
Þetta lyf inniheldur dextröt (glúkósa). Sjúklingar með glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Edoxaban frásogast aðallega í efri hluta meltingarvegar. Þess vegna geta lyf eða sjúkdómsástand sem flýtir fyrir magatæmingu og eykur þarmahreyfingar mögulega dregið úr upplausn og frásogi edoxabans.

P-gp hemlar

Edoxaban er hvarfefni fyrir útstreymisflutningspróteinið P-gp. Í lyfjahvarfarannsóknum leiddi samhliða gjöf edoxabans og P-gp hemlanna cíklósporíns, drónedaróns, erýtrómýcíns, ketókónazóls, kínidíns, eða verapamíls til aukinnar plasmaþéttni edoxabans. Við samhliða notkun edoxabans og cíklósporíns, drónedaróns, erýtrómýcíns eða ketókónazóls þarf að minnka skammtinn í 30 mg einu sinni á sólarhring. Samkvæmt klínískum upplýsingum þarf ekki að minnka skammtinn við samhliða notkun edoxabans og kínidíns, verapamíls eða amíódaróns (sjá kafla 4.2).
Notkun edoxabans með öðrum P-gp hemlum, þ.m.t. HIV-próteasahemlum hefur ekki verið rannsökuð.

Gefa skal 30 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring við samhliða notkun eftirfarandi P-gp hemla:

- *Cíklósporín:* Samtímis gjöf staks 500 mg skammts af cíklósporíni og staks 60 mg skammts af edoxabani hækkaði AUC-gildi edoxabans um 73% og hámarksþéttni (C_{max}) um 74%.
- *Drónedarón:* Drónedarón, 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 7 daga, samhliða stökum 60 mg skammti af edoxabani á 5. degi hækkaði AUC-gildi edoxabans um 85% og hámarksþéttni (C_{max}) um 46%.
- *Erýtrómýcín:* Erýtrómýcín, 500 mg fjórum sinnum á sólarhring í 8 daga, samhliða stökum 60 mg skammti af edoxabani á 7. degi hækkaði AUC-gildi edoxabans um 85% og hámarksþéttni (C_{max}) um 68%.
- *Ketókónazól:* Ketókónazól, 400 mg einu sinni á sólarhring í 7 daga, samhliða stökum 60 mg skammti af edoxabani á 4. degi hækkaði AUC-gildi edoxabans um 87% og hámarksþéttni (C_{max}) um 89%.

Mælt er með 60 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring við samhliða notkun eftirfarandi P-gp hemla:
- *Kínidín:* Kínidín, 300 mg einu sinni á sólarhring á 1. og 4. degi og þrisvar sinnum á sólarhring á 2. og 3. degi, samhliða stökum 60 mg skammti af edoxabani á 3. degi hækkaði AUC-gildi edoxabans á 24 klst. um 77% og hámarksþéttni (C_{max}) um 85%.
- *Verapamíl:* Verapamíl, 240 mg einu sinni á sólarhring í 11 daga, samhliða stökum 60 mg skammti af edoxabani á 10. degi hækkaði AUC-gildi og hámarksþéttni (C_{max}) edoxabans um u.þ.b. 53%.
- *Amíódarón:* Gjöf 400 mg af amíódaróni einu sinni á sólarhring samhliða 60 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring jók AUC um 40% og C_{max} um 66%. Þetta var ekki talið klínískt mikilvægt. Í „ENGAGE AF-TIMI 48“ rannsókninni á gáttatifi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum voru niðurstöður varðandi öryggi og verkun svipaðar hjá þeim einstaklingum sem notuðu amíódarón samhliða og þeim sem ekki gerðu það.
- *Claritrómýcin:* Claritrómýcin (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring) í 10 daga, samhliða stökum 60 mg skammti af edoxabani á 9. degi hækkaði AUC-gildi edoxabans um u.þ.b. 53% og hámarksþéttni (C_{max}) um u.þ.b. 27%.

P-gp virkjar

Gjöf edoxabans samtímis P-gp virkjanum rífampisíni leiddi til lækkunar á meðalgildi AUC fyrir edoxaban og styttri helmingunartíma, með hugsanlegri minnkun á lyfhrifum þess. Samhliða notkun edoxabans og annarra P-gp virkja (t.d. fenýtóíns, karbamazepíns, fenóbarbitals og jóhannesarjurtar) getur leitt til minnkaðrar plasmaþéttni edoxabans. Gæta skal varúðar þegar edoxaban er gefið samtímis P-gp virkjum.

P-gp hvarfefni

Dígoxín
Edoxaban, 60 mg einu sinni á sólarhring á 1. til 14. degi, samhliða endurteknum daglegum skömmtum af dígoxíni 0,25 mg tvisvar sinnum á sólarhring (á 8. og 9. degi) og 0,25 mg einu sinni á sólarhring (á

10. til 14. degi), hækkaði hámarksþéttni (C_{max}) edoxabans um 17%, án marktækra áhrifa á AUC-gildi eða úthreinsun um nýru við jafnvægi. Þegar áhrif edoxabans á lyfjahvörf dígoxíns voru einnig skoðuð, hækkaði hámarksþéttni (C_{max}) dígoxíns um u.þ.b. 28% og AUC-gildi um 7%. Þetta var ekki talið klínískt mikilvægt. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar edoxaban er gefið samhliða dígoxíni.

Segavarnarlyf, blóðflöguhemjandi lyf, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og sértækir serótónín endurupptökuhemlar/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlar

Segavarnarlyf
Edoxaban er ekki ætlað til gjafar samhliða öðrum segavarnarlyfjum vegna aukinnar blæðingarhættu (sjá kafla 4.3).

Acetýlsalicýlsýra
Samhliða gjöf acetýlsalicýlsýru (100 mg eða 325 mg) og edoxabans lengdi blæðingartíma samanborið við gjöf hvors lyfs fyrir sig. Samhliða gjöf háskammta acetýlsalicýlsýru (325 mg) hækkaði hámarksþéttni (C_{max}) edoxabans við jafnvægi um 35% og AUC-gildi um 32%. Ekki er mælt með langvinnri samhliða notkun háskammta acetýlsalicýlsýru (325 mg) og edoxabans. Samhliða gjöf stærri skammta en 100 mg af acetýlsalicýlsýru á aðeins að gefa undir eftirliti læknis.

Í klínískum rannsóknum var samhliða notkun acetýlsalicýlsýru (lágskammta ≤ 100 mg/sólarhring), annarra blóðflöguhemjandi lyfja og tíenópýridína leyfð og leiddi til um það bil 2-faldrar aukningar á miklum blæðingum samanborið við notkun án samhliða meðferðar, en þó að álíka miklu marki í edoxaban- og warfarínhópunum (sjá kafla 4.4). Samtímis gjöf lágskammta acetýlsalicýlsýru (≤ 100 mg) hafði ekki áhrif á hámarks- eða heildarútsetningu fyrir edoxabani, hvorki eftir stakan skammt né við jafnvægi.
Edoxaban má gefa samhliða lágskammta acetýlsalicýlsýru (≤ 100 mg/sólarhring).

Blóðflöguhemjandi lyf
Í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni var samhliða notkun tíenópýridína (t.d. klópídógrels) einlyfjameðferðar leyfð og leiddi til aukinna klínískt mikilvægra blæðinga en þó var blæðingarhætta minni af edoxabani samanborið við warfarín (sjá kafla 4.4).

Mjög takmörkuð reynsla er af notkun edoxabans ásamt tveggja lyfja meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum eða fíbrínleysandi lyfjum.

Bólgueyðandi gigtarlyf
Gjöf naproxens samtímis edoxabani lengdi blæðingartíma miðað við annaðhvort lyfið eitt sér. Naproxen hafði engin áhrif á hámarksþéttni (C_{max}) og AUC- gildi edoxabans. Í klínískum rannsóknum leiddi gjöf bólgueyðandi gigtarlyfja samtímis edoxabani til aukinna klínískt mikilvægra blæðinga. Ekki er mælt með langvinnri notkun bólgueyðandi lyfja samhliða edoxabani.

Sértækir serótónín endurupptökuhemlar/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemlar
Eins við á um önnur segavarnarlyf er hugsanlegt að sjúklingar séu í aukinni blæðingarhættu við samhliða notkun serótónín endurupptökuhemla/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemla vegna áhrifa á þeirra á blóðflögur sem greint hefur verið frá (sjá kafla 4.4).

Áhrif edoxabans á önnur lyf

Edoxaban hækkaði hámarksþéttni (C_{max}) dígoxíns um 28% þegar lyfin voru gefin samhliða, en hafði hins vegar engin áhrif á AUC-gildi. Edoxaban hafði engin áhrif á hámarksþéttni (C_{max}) og AUC-gildi kínidíns.

Edoxaban lækkaði hámarksþéttni (C_{max}) verapamíls um 14% og AUC-gildi um 16% þegar lyfin voru gefin samhliða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri skulu forðast að verða þungaðar meðan á meðferð með edoxabani stendur.

Meðganga

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun edoxabans á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Vegna hugsanlegra eiturverkana á æxlun, hinnar eðlislægu blæðingarhættu og vísbendingum um að edoxaban fari yfir fylgju má ekki nota Edoxaban Krka á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun edoxabans hjá konum með barn á brjósti. Dýrarannsóknir benda til þess að edoxaban skiljist út í brjóstamjólk. Konur með barn á brjósti eiga því ekki að nota Edoxaban Krka (sjá kafla 4.3). Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstgjöf eða stöðva/gera hlé á meðferð.

Frjósemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á edoxabani til að meta áhrif á frjósemi hjá mönnum. Í rannsókn á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum sáust engin áhrif (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Edoxaban Krka hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Upplýsingar um öryggi edoxabans eru byggðar á tveimur 3. stigs rannsóknum (21.105 sjúklingar með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og 8.292 sjúklingar með bláæðasegarek (segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek)) og á reynslu eftir markaðssetningu.
Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um í tengslum við edoxaban meðferðina eru blóðnasir (7,7%), blóðmiga (6,9%) og blóðleysi (5,3%).

Blæðing getur átt sér stað hvar sem er og getur verið alvarleg og jafnvel banvæn (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 3 er listinn yfir aukaverkanir úr 3. stigs grundvallarrannsóknunum tveimur hjá sjúklingum með bláæðasegarek og gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum samanlagður fyrir báðar ábendingarnar og aukaverkanir sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir MedDRA flokkun eftir líffærum (SOC) og tíðni og skilgreindar á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 3: Listi yfir aukaverkanir fyrir gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og bláæðasegarek

Flokkun eftir líffærum	**Tíðni**
Blóð og eitlar	
Blóðleysi	Algengar
Blóðflagnafæð	Sjaldgæfar

Flokkun eftir líffærum	Tíðni
Ónæmiskerfi	
Ofnæmi	Sjaldgæfar
Bráðaofnæmisviðbrögð	Mjög sjaldgæfar
Ofnæmisbjúgur	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	
Sundl	Algengar
Höfuðverkur	Algengar
Innankúpublæðing (e. intracranial haemorrhage)	Sjaldgæfar
Utanskúmsblæðing (e. subarachnoid haemorrhage)	Mjög sjaldgæfar
Augu	
Blæðing í augnslímhúð/glæru	Sjaldgæfar
Blæðing í auga	Sjaldgæfar
Hjarta	
Blæðing í gollurshús	Mjög sjaldgæfar
Æðar	
Aðrar blæðingar	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Blóðnasir	Algengar
Blóð í hráka	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	
Kviðverkur	Algengar
Blæðing í neðri hluta meltingarvegar	Algengar
Blæðing í efri hluta meltingarvegar	Algengar
Blæðing í munni/koki	Algengar
Ógleði	Algengar
Aftanskinublæðing (e. retroperitoneal haemorrhage)	Mjög sjaldgæfar
Lifur og gall	
Hækkun bilirúbíns í blóði	Algengar
Hækkun gammaglútamýltransferasa	Algengar
Hækkun alkalísks fosfatasa í blóði	Sjaldgæfar
Hækkun transamínasa	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	
Blæðing í mjúkvef húðar	Algengar
Útbrot	Algengar
Kláði	Algengar
Ofsakláði	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	
Blæðing í vöðva (án rýmisheilkennis)	Mjög sjaldgæfar
Blæðing í lið	Mjög sjaldgæfar

Flokkun eftir líffærum	Tíðni
Nýru og þvagfæri	
Sýnilegt blóð í þvagi/blæðing frá þvagrás	Algengar
Segavarnarlyfjatengdur nýrnakvilli	Tíðni ekki þekkt
Æxlunarfæri og brjóst	
Blæðing frá leggöngum[1]	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Blæðing á stungustað	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	
Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa	Algengar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Blæðing frá skurðsári	Sjaldgæfar
Innanbastsblæðing (e. subdural haemorrhage)	Mjög sjaldgæfar
Blæðing í aðgerð	Mjög sjaldgæfar

[1] Tíðni skráninga er byggð á þeim hópi kvenna sem tóku þátt í klínískum rannsóknum. Blæðingar frá leggöngum voru algengar hjá konum yngri en 50 ára, en sjaldgæfar hjá konum eldri en 50 ára.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðleysi af völdum blæðingar
Vegna lyfjafræðilegs verkunarháttar edoxabans getur notkun þess tengst auknum líkum á dulinni eða greinilegri blæðingu frá hvaða vef eða líffæri sem er, sem getur leitt til blóðleysis eftir blæðinguna. Merki, einkenni og alvarleiki (þ.m.t. hætta á dauðsföllum) er mismunandi eftir staðsetningu og umfangi blæðingar og/eða blóðleysis (sjá kafla 4.9). Í klínískum rannsóknum sáust oftar blæðingar úr slímhúð (t.d. blóðnasir, blæðingar í meltingarfærum og í þvag- og kynfærum) og blóðleysi, við langtímameðferð með edoxabani samanborið við meðferð með K-vítamínhemlum. Því gætu, þegar við á, mælingar á hemóglóbíni/hematókrít verið gagnlegar auk fullnægjandi klínísks eftirlits, til þess að greina dulda blæðingu. Blæðingarhætta getur verið aukin hjá ákveðnum sjúklingahópum t.d. sjúklingum með ómeðhöndlaðan alvarlegan slagæðaháþrýsting og/eða sem fá samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á stöðvun blæðingar (sjá kafla 4.4). Tíðablæðingar geta aukist og/eða lengst. Afleiðingar blæðingar geta komið fram sem þróttleysi, fölvi, sundl, höfuðverkur eða óútskýrður þroti, mæði og óútskýrt lost.
Greint hefur verið frá þekktum vandamálum tengdum alvarlegri blæðingu eins og rýmisheilkenni eða nýrnabilun vegna minnkaðs blóðflæðis, eða segavarnarlyfjatengds nýrnakvilla við notkun edoxabans. Því verður að hafa mögulega blæðingu í huga þegar ástand sjúklings, sem er á segavarnarlyfjum, er metið.

Börn

Öryggi edoxabans var metið í tveimur 3. stigs rannsóknum (Hokusai VTE PEDIATRICS og ENNOBLE-ATE) hjá börnum frá fæðingu að 18 ára aldri með bláæðasegarek (286 sjúklingar, 145 sjúklingar fengu meðferð með edoxabani) og hjartasjúkdóma sem voru í hættu á segamyndun (167 sjúklingar, 109 sjúklingar fengu meðferð með edoxabani). Þegar á heildina er litið var öryggi hjá börnum svipað og hjá fullorðnum sjúklingum (sjá töflu 3). Alls fengu 16,6% barna sem fengu meðferð með edoxabani við bláæðasegareki aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun edoxabans getur leitt til blæðinga. Mjög takmörkuð reynsla er af ofskömmtun.

Sértækt mótlyf sem blokkar lyfhrif edoxabans er ekki fyrir hendi.

Íhuga má gjöf lyfjakola fljótlega eftir ofskömmtun ef ofskömmtun edoxabans á sér stað, til þess að draga úr frásogi. Þessi ráðlegging er samkvæmt staðlaðri meðferð við ofskömmtun lyfja og upplýsingum sem liggja fyrir varðandi svipuð efnasambönd, en notkun lyfjakola til að draga úr frásogi edoxabans hefur ekki verið rannsökuð sérstaklega í klínískum rannsóknum á edoxabani.

Stjórnun blæðinga

Komi fram blæðingarvandamál hjá sjúklingi sem fær edoxaban skal seinka næstu edoxaban gjöf eða hætta meðferð eftir því sem við á. Helmingunartími edoxabans er um það bil 10 til 14 klst. (sjá kafla 5.2). Meðferð skal vera einstaklingsbundin í samræmi við alvarleika og staðsetningu blæðingar. Viðeigandi meðferð við einkennum ætti að nota eftir því sem þörf á, svo sem þrýsting (t.d. við alvarlegum blóðnösum), blæðingarstöðvun við skurðaðgerð með blæðingareftirliti, vökvagjöf og stuðning við blóðrás, blóðhlutagjöf (rauð blóðkorn eða ferskt frosið plasma, háð tengdu blóðleysi eða storkukvillum) eða blóðflögur.

Í tilvikum þar sem um lífshættulega blæðingu er að ræða, sem ekki næst stjórn á með aðferðum svo sem blóðgjöf eða stöðvun blæðingar, hefur verið sýnt fram á að gjöf 4-þátta próþrombínþáttaþykknis (prothrombin complex concentrate, PCC), 50 a.e./kg snýr áhrifum edoxabans við 30 mínútum eftir að innrennslisgjöf lýkur.

Einnig má íhuga raðbrigðaþátt VIIa (r-FVIIa). Hins vegar er takmörkuð klínísk reynsla af notkun hans hjá einstaklingum sem eru á meðferð með edoxabani.

Ef um mikla blæðingu er að ræða skal íhuga að leita ráða hjá sérfræðingi í blóðstorknun, sé hann tiltækur.

Prótamínsúlfat og K-vítamín eru ekki talin hafa áhrif á segavarnandi verkun edoxabans.

Engin reynsla er af andfíbrínleysandi þáttum (transexamic sýra, amínócapróic sýra) hjá einstaklingum sem fá edoxaban. Það eru hvorki vísindaleg rök fyrir ávinningi né reynsla af notkun sem styðja gjöf blóðstorkulyfja í æð (desmopressin, aprotinin) hjá einstaklingum á edoxaban meðferð. Vegna mikillar próteinbindingar edoxabans í plasma er ekki gert ráð fyrir að hægt sé að nema það á brott með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, hemlar með beina verkun á storkuþátt Xa, ATC-flokkur: B01AF03

Verkunarháttur

Edoxaban er mjög sértækur, beinn og afturkræfur hemill á storkuþátt Xa, serínpróteasann sem er til staðar í sameiginlega lokaferlinu í blóðstorkuferlinu. Edoxaban er hemill á frían storkuþátt Xa og virkni prótrombínasa. Hömlun á storkuþætti Xa í blóðstorkuferlinu dregur úr myndun trombíns, lengir storkutíma og dregur út hættu á segamyndun.

Lyfhrif

Edoxaban veldur hröðum lyfhrifum innan 1 – 2 klst., en það samsvarar hámarksútsetningu fyrir edoxabani (C_{max}). Lyfhrifin samkvæmt mælingum með prófi á and-þætti Xa eru fyrirsjáanleg og hafa fylgni við skammt og blóðþéttni edoxabans. Með hömlun storkuþáttar Xa lengir edoxaban einnig blóðstorknunartíma í prófum s.s. prótrombíntíma (PT) og virkjaðan hlutatrombóplastíntíma (aPTT). Búast má við þeim breytingum sem koma fram á þessum storkuprófum við meðferðarskammta, hins vegar eru þessar breytingar litlar, mjög breytilegar og ekki gagnlegar til eftirlits með segavarnandi verkun edoxabans.

Áhrif á storkupróf þegar skipt er úr rivaroxabani, dabigatrani, eða apixabani yfir í edoxaban
Í klínískum lyfjafræðirannsóknum fengu heilbrigðir einstaklingar 20 mg af rivaroxabani einu sinni á sólarhring, 150 mg af dabigatrani tvisvar á sólarhring eða 5 mg af apixabani tvisvar á sólarhring, sem fylgt var eftir með stökum 60 mg skammti af edoxabani á 4. degi. Áhrifin á prótrombíntíma (PT) og önnur storkumerki (e. coagulation biomarkers) (t.d. Xa and-þátt og aPTT) voru mæld. Eftir að skipt var yfir á edoxaban á 4. degi var PT rivaroxabans og apixabans eins og á 3. degi. Hvað dabigatran varðar þá kom meiri aPTT virkni fram eftir að edoxaban var gefið í kjölfar dabigatranmeðferðar, samanborið við meðferð með edoxabani einu sér. Þetta er talið vera vegna yfirfærsluáhrifa af dabigatranmeðferð, hins vegar leiddi þetta ekki til lengingar á blæðingartíma.
Samkvæmt þessum niðurstöðum má gefa fyrsta skammtinn af edoxabani á þeim tíma sem áætlað var að gefa næsta skammt af fyrra segavarnarlyfi þegar skipt er af þessum segavarnarlyfjum yfir á edoxaban (sjá kafla 4.2).

Verkun og öryggi

Forvörn gegn slagi og segareki í slagæð
Klíníska rannsóknaráætlunin fyrir edoxaban til meðferðar við gáttatifi var hönnuð til að sýna fram á verkun og öryggi hjá hópum sem fengu tvo mismunandi skammta af edoxabani samanborið við warfarín til að fyrirbyggja slag og segarek í slagæð hjá einstaklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og eru í miðlungsmikilli eða mikilli hættu á slagi og segareki í slagæð (e. systemic embolic events (SEE)).

Í ENGAGE AF-TIMI 48 grundvallarrannsókninni (atburðastýrðri, 3. stigs, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með blinduðu samanburðarlyfi (double-dummy), á samhliða hópum), var 21.105 einstaklingum með $CHADS_2$ gildi (hjartabilun, háþrýstingur, aldur ≥ 75 ár, sykursýki, heilablóðfall) að meðaltali 2,8 slembiraðað í annaðhvort meðferðarhóp sem fékk 30 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring eða 60 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring eða warfarín. Í báðum edoxaban meðferðarhópunum var skammturinn helmingaður ef einn eða fleiri af eftirfarandi klínískum þáttum áttu við: miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (CrCl 30 – 50 ml/mín.), einstaklingur léttur (≤ 60 kg) eða samhliða notkun sértækra P-gp hemla (verapamíl, kínidín eða drónedarón).

Aðalendapunktur verkunar var samsettur úr slagi og segareki í slagæð. Aðrir endapunktar verkunar voru: samsetning slags, segareks í slagæð og dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma; meiriháttar aukaverkun á hjarta- og æðakerfi (e. major adverse cardiovascular event, MACE), sem er samsetning hjartadreps sem sjúklingur lifir af, slags sem sjúklingur lifir af og segareks í slagæð sem sjúklingur lifir af og dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða blæðingar; samsetning slags, segareks í slagæð og dauðsfalla af hvað orsök sem er.

Miðgildi útsetningar fyrir rannsóknarlyfinu bæði í hópnum sem fékk 60 mg og hópnum sem fékk 30 mg af edoxabani, var 2,5 ár. Miðgildi tímalengdar eftirfylgni bæði í hópnum sem fékk 60 mg og hópnum sem fékk 30 mg af edoxabani, var 2,8 ár. Miðgildi útsetningar á einstaklingsár var 15.471 í hópnum sem fékk meðferð með 60 mg og 15.840 í hópnum sem fékk 30 mg. Miðgildi eftirfylgni á einstaklingsár var 19.191 í hópnum sem fékk meðferð með 60 mg og 19.216 í hópnum sem fékk 30 mg.

Í hópnum sem fékk warfarín var miðgildi TTR (e. time in therapeutic range, INR 2,0 til 3,0) 68,4%.

Megingreiningin á verkun miðaði að því að sýna að edoxaban væri jafngilt (e. non-inferior) warfaríni þegar um fyrsta slag eða segarek í slagæð væri að ræða, sem átti sér stað meðan á meðferð stóð eða innan 3 daga frá síðasta skammti í aðlagaða hópnum sem ætlunin var að meðhöndla. Edoxaban í 60 mg skammti var jafngilt warfaríni hvað varðar aðalendapunkt verkunar fyrir slag eða segarek í slagæð (og voru efri mörk 97,5% öryggisbilsins (e. confidence interval, CI) fyrir áhættuhlutfallið (HR) undir fyrirfram skilgreindum jafngildismörkum sem voru 1,38 (tafla 4).

Tafla 4: Slag og segarek í slagæð í ENGAGE AF–TIMI 48 rannsókninni (hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla, meðan á meðferð stóð)

Aðalendapunktur	Edoxaban 60 mg (30 mg minnkaður skammtur) (N = 7.012)	Warfarín (N = 7.012)
Fyrsta slag/segarek í slagæð[a]		
n	182	232
Tíðni tilvika (%/ár)[b]	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-gildi fyrir jafngildi[c]	<0,0001	
Fyrsta blóðþurrðarslag (e. ischaemic stroke)		
n	135	144
Tíðni tilvika (%/ár)[b]	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Fyrsta heilablæðing (e. haemorrhagic stroke)		
n	40	76
Tíðni tilvika (%/ár)[b]	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Fyrsta segarek í slagæð		
n (%/ár)[a]	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Skammstafanir: HR = hazard ratio vs. warfarin: áhættuhlutfall miðað við warfarín; CI = confidence interval: öryggisbil; n = fjöldi tilvika; N = fjöldi einstaklinga í hópnum sem ætlunin var að meðhöndla.

[a] Einstaklingur getur komið fyrir í fleiri en einni línu.

[b] Tíðni tilvika (%/ár) er reiknuð út sem fjöldi tilvika/einstaklingsár útsetningar fyrir lyfinu.

[c] Tvíhliða p-gildið er miðað við jafngildismörk sem eru 1,38.

Á öllu rannsóknartímabilinu, hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla (greining miðuð við að sýna yfirburði), kom staðfest (adjudicated) slag eða segarek í slagæð fyrir hjá 296 einstaklingum í hópnum sem fékk 60 mg af edoxabani (1,57% á ári), og 337 einstaklingum í einstaklingum í warfarínhópnum (1,80% á ári). Samanborið við einstaklinga sem fengu meðferð með warfaríni var áhættuhlutfallið (e. Hazard Ratio, HR) í meðferðarhópnum sem fékk 60 mg af edoxabani 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,08 fyrir yfirburði).

Í greiningu á undirhópum var tíðni tilvika 2,29% á ári fyrir aðalendapunktinn hjá einstaklingum í 60 mg meðferðarhópnum sem fengu skammtinn minnkaðan í 30 mg, í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni, (vegna líkamsþyngdar ≤ 60 kg, miðlungsmikið skertrar nýrnastarfsemi eða samhliða notkunar P-gp hemla), samanborið við 2,66% tíðni tilvika á ári hjá pöruðum einstaklingum í warfarínhópnum [HR (95% CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Niðurstöður varðandi verkun hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum (með minnkun skammta eftir því sem þörf var á), þ.m.t. eftir aldri, líkamsþyngd, kyni, nýrnastarfsemi, fyrra slagi eða tímabundinni blóðþurrð í heila, sykursýki og P-gp hemlum voru almennt í samræmi við aðalniðurstöður um verkun í heildarþýðinu sem rannsakað var í rannsókninni.

Áhættuhlutfallið (edoxaban 60 mg samanborið við warfarín) fyrir aðalendapunktinn á setrunum sem voru með lægri meðaltíma INR á markbilinu (INR TTR) fyrir warfarín var 0,73–0,80 fyrir 3 lægstu

fjórðungana (INR TTR ≤ 57,7% til ≤ 73,9%). Það var 1,07 á setrum með bestu stjórnina á warfarínmeðferð (4. fjórðungi með > 73,9% af INR gildum á lækningalegu bili).

Tölfræðilega marktæk milliverkun var á milli verkunar edoxabans samanborið við warfarín á meginniðurstöðu rannsóknarinnar (slag/segarek í slagæð) og nýrnastarfsemi (p-gildi 0,0042; hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla, allt rannsóknartímabilið).

Tafla 5 sýnir blóðþurrðarslög/segarek í slagæð flokkað eftir kreatínínúthreinsun hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum, í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni. Í báðum meðferðarhópunum dregur úr tíðni tilvika með aukinni kreatínínúthreinsun.

Tafla 5: Fjöldi blóðþurrðarslaga/segareks í slagæð flokkaðra eftir kreatínínúthreinsun í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni, greining á hópnum sem ætlunin var að meðhöndla í rannsókninni í heild

CrCl undirhópur (ml/mín.)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarín (N = 7.012)			
	n	Fjöldi tilvika	Tíðni tilvika (%/ár)	n	Fjöldi tilvika	Tíðni tilvika (%/ár)	Áhættuhlutfall (HR) (95% CI)
≥ 30 til ≤ 50	1.302	63	1,89	1.305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 til ≤ 70	2.093	85	1,51	2.106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 til ≤ 90	1.661	45	0,99	1.703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 til ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 til ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Skammstafanir: CrCl = kreatínínúthreinsun; N = fjöldi einstaklinga í hópnum sem ætlunin var að meðhöndla allt rannsóknartímabilið; n = fjöldi sjúklinga í undirhópi; HR = hazard ratio vs. warfarin: áhættuhlutfall miðað við warfarín; CI = confidence interval: öryggisbil.
*Áhættuhlutfall ekki reiknað út ef fjöldi tilvika var < 5 í einum meðferðarhópi.

Innan undirhópa með mismunandi nýrnastarfsemi voru niðurstöður fyrir aukaendapunkta verkunar í samræmi við niðurstöðurnar fyrir aðalendapunktinn.

Próf á yfirburðum var gert á hópnum sem ætlunin var að meðhöndla (e. intention-to-treat, ITT) á öllu rannsóknartímabilinu í heild.
Slag og tilvik segareks í slagæð komu fyrir hjá færri einstaklingum í meðferðarhópnum sem fékk 60 mg af edoxabani en í warfarínhópnum (1,57% og 1,80% á ári, talið upp í sömu röð), og var áhættuhlutfallið 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,0807 fyrir yfirburði).

Fyrir fyrirfram skilgreindu samsettu endapunktana til samanburðar á hópunum sem fengu annaðhvort 60 mg af edoxabani eða warfarín, var áhættuhlutfallið (99% CI) fyrir slag, segarek og dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma 0,87 (0,76; 0,99), meiriháttar aukaverkun á hjarta- og æðakerfi 0,89 (0,78; 1,00) og slag, segarek og dauðsföll af hvað orsök sem var 0,90 (0,80; 1,01).

Dauðsföll af hvaða orsök sem var (staðfest dauðsföll) í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni urðu 769 (3,99% á ári) hjá einstaklingum sem tóku 60 mg af edoxabani (minnkaður skammtur, 30 mg) á móti 836 (4,35% á ári) hjá þeim sem tóku warfarín; [HR (95% CI):0,91 (0,83; 1,01)].
Dauðsföll af hvaða orsök sem var (staðfest dauðsföll) í undirhópum m.t.t. nýrnastarfsemi (edoxaban samanborið við warfarín): CrCl 30 til ≤ 50 ml/mín. [HR (95% CI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl > 50 til < 80 ml/mín. [HR (95% CI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCl ≥ 80 ml/mín. [HR (95% CI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Edoxaban 60 mg (minnkaður skammtur, 30 mg) leiddi til lægri tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma samanborið við warfarín [HR (95% CI): 0,86 (0,77; 0,97)].
Niðurstöður um staðfesta verkun á dánartíðni vegna sjúkdóma í hjarta- og æðakerfi í undirhópum m.t.t. nýrnastarfsemi (edoxaban samanborið við warfarín): CrCl 30 til ≤ 50 ml/mín. [HR (95% CI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl > 50 til < 80 ml/mín. [HR (95% CI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCl ≥ 80 ml/mín. [HR (95% CI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Aðalendapunkturinn með tilliti til öryggis var mikil blæðing.

Marktæk minnkun áhættu, meðferðarhópnum sem fékk 60 mg af edoxabani í vil samanborið við warfarínhópinn, varð með tilliti til mikilla blæðinga ((2,75%, og 3,43% á ári, í sömu röð) [HR (95% CI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], innankúpublæðing (0,39% og 0,85% á ári, í sömu röð) [HR (95% CI): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] og aðrar tegundir blæðinga (tafla 6).

Fækkun banvænna blæðinga var einnig marktæk í meðferðarhópnum sem fékk 60 mg af edoxabani samanborið við warfarínhópinn (0,21% og 0,38%) [HR (95% CI): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 fyrir yfirburði], aðallega vegna fækkunar á banvænum innankúpublæðingum [HR (95% CI): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

Tafla 6: Blæðingartilvik í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni – greining á öryggi meðan á meðferð stendur

	Edoxaban 60 mg (30 mg minnkaður skammtur) (N = 7.012)	**Warfarín (N = 7.012)**
Mikil blæðing		
n	418	524
Tíðni tilvika (%/ár)[a]	2,75	3,43
HR (95% CI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-gildi	0,0009	
ICH[b]		
[n]	61	132
Tíðni tilvika (%/ár)[a]	0,39	0,85
HR (95% CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Banvæn blæðing		
n	32	59
Tíðni tilvika (%/ár)[a]	0,21	0,38
HR (95% CI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM blæðing		
n	1.214	1.396
Tíðni tilvika (%/ár)[a]	8,67	10,15
HR (95% CI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Hvaða blæðing sem er, staðfest af gagnrýnanda[c]		
n	1.865	2.114
Tíðni tilvika (%/ár)[a]	14,15	16,40
HR (95% CI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Skammstafanir: ICH = intracranial haemorrhage: innankúpublæðing;
HR = hazard ratio versus warfarin: áhættuhlutfall miðað við warfarín;
CI = confidence interval: öryggisbil; CRNM = clinically relevant non-major: klínískt mikilvæg en ekki mikil, n = fjöldi einstaklinga með blæðingartilvik; N = fjöldi einstaklinga í greiningarþýði vegna öryggis.

[a] Tíðni tilvika (%/ár) er reiknuð út sem fjöldi tilvika/einstaklingsár útsetningar fyrir lyfinu.

[b] ICH felur í sér frumkomna heilablæðingu, utanskúmsblæðingu, utan-/innanbastsblæðingu og blóðþurrðarslag með mikilli blæðingu í kjölfarið. Allar innankúpublæðingar sem skráðar eru á rafrænu „adjudicated cerebrovascular and non-intracranial bleed eCRF“ skýrslueyðublöðin og staðfestar hafa verið af dómara eru taldar með í fjölda innankúpublæðinga.

[c] Staðfestar blæðingar taka einnig til blæðinga sem dómari skilgreinir sem klínískt greinilegar.

Athugið: Einstaklingur getur verið í fleiri en einum undirflokki ef hann/hún fellur undir tilvik í viðkomandi undirflokki. Fyrsta tilvikið í hverjum flokki er tekið inn í greininguna.

Töflur 7, 8 og 9 sýna miklar blæðingar, banvænar blæðingar og innankúpublæðingar, talið upp í sömu röð, flokkaðra eftir kreatínínúthreinsun hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartaloku-sjúkdómum í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni. Í báðum meðferðarhópunum dregur úr tíðni tilvika með aukinni kreatínínúthreinsun.

Tafla 7: Fjöldi tilvika mikilla blæðinga flokkaðra eftir kreatínínúthreinsun í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni, greining á öryggi meðan á meðferð stendur[a]

CrCl undirhópur (ml/mín.)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			
	n	Fjöldi tilvika	Fjöldi tilvika (%/ár)	n	Fjöldi tilvika	Tíðni tilvika (%/ár)	Áhættuhlutfall (95% CI)
≥ 30 til ≤ 50	1.302	96	3,91	1.305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 til ≤ 70	2.093	148	3,31	2.106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 til ≤ 90	1.661	108	2,88	1.703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 til ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 til ≤ 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)

Tafla 8: Fjöldi tilvika banvænna blæðinga flokkaðra eftir kreatínínúthreinsun í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni, greining á öryggi meðan á meðferð stendur[a]

CrCl undirhópur (ml/mín.)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			
	n	Fjöldi tilvika	Fjöldi tilvika (%/ár)	n	Fjöldi tilvika	Tíðni tilvika (%/ár)	Áhættuhlutfall (95% CI)
≥ 30 til ≤ 50	1.302	9	0,36	1.305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 til ≤ 70	2.093	8	0,18	2.106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 til ≤ 90	1.661	10	0,26	1.703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 til ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--[*]
> 110 til ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--[*]
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--[*]

Tafla 9: Fjöldi tilvika innankúpublæðinga flokkaðra eftir kreatínínúthreinsun í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni, greining á öryggi meðan á meðferð stendur[a]

CrCl undirhópur (ml/mín.)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			
	n	Fjöldi tilvika	Fjöldi tilvika (%/ár)	n	Fjöldi tilvika	Tíðni tilvika (%/ár)	Áhættuhlutfall (95% CI)
≥ 30 til ≤ 50	1.302	16	0,64	1.305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 til ≤ 70	2.093	19	0,42	2.106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 til ≤ 90	1.661	17	0,44	1.703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 til ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 til ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--[*]
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--[*]

Skammstafanir: N = fjöldi einstaklinga í hópnum sem ætlunin var að meðhöndla allt rannsóknartímabilið; n = fjöldi sjúklinga í undirhópi; HR = hazard ratio vs. warfarin: áhættuhlutfall miðað við warfarín; CI = confidence interval: öryggisbil.

*Áhættuhlutfall ekki reiknað út ef fjöldi tilvika var < 5 í einum meðferðarhópi.

[a] Meðan á meðferð stendur: Tími frá fyrsta skammti af rannsóknarlyfinu til síðasta skammts plús 3 dagar.

Í greiningu á undirhópum einstaklinga sem voru í 60 mg meðferðarhópnum og fengu skammtinn minnkaðan í 30 mg í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni vegna líkamsþyngdar ≤ 60 kg, miðlungsmikið skertrar nýrnastarfsemi eða samhliða notkunar P-gp hemla, voru 104 (3,05% á ári) af einstaklingunum sem fengu 30 mg minnkaðan skammt af edoxabani og 166 (4,85% á ári) af einstaklingunum sem fengu minnkaðan warfarínskammt sem fengu mikla blæðingu [HR (95% CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

Í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni var um marktækan ávinning að ræða samkvæmt endanlegum klínískum niðurstöðum (fyrsta slag, tilvik segareks, mikil blæðing eða dauðsföll af hvaða orsök sem er hjá öllum hópum sem ætlunin var að meðhöndla (mITT population) á rannsóknartímabilinu í heild) edoxabani í hag, HR (95% CI): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024, þegar edoxaban 60 mg meðferðarhópurinn var borinn saman við warfarín.

Meðferð segamyndunar í djúplægum bláæðum og lungnasegareks, og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki (bláæðasegareki)
Klíníska rannsóknaráætlunin fyrir edoxaban við bláæðasegareki var hönnuð til þess að sýna verkun og öryggi edoxabans í meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki.

Í Hokusai-VTE grundvallarrannsókninni var 8.292 einstaklingum slembiraðað til að fá upphafsmeðferð með heparíni (enoxaparíni eða ósundurgreindu heparíni) sem fylgt var eftir með 60 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring eða samanburðarlyfinu. Í samanburðararminum fengu einstaklingarnir upphafsmeðferð með heparíni samhliða warfaríni sem var títrað að markgildi INR, 2,0 til 3,0 og síðan fylgt eftir með warfaríni einu sér. Tímalengd meðferðarinnar, sem var frá 3 mánuðum til allt að 12 mánuðum, var ákveðin af rannsakandanum samkvæmt klínísku ástandi sjúklingsins.

Meirihluti sjúklinga sem fengu meðferð með edoxabani voru hvítir (69,6%) og asískir (21,0%); 3,8% voru svartir og 5,3% voru skilgreindir sem „af öðrum kynþætti“.

Tímalengd meðferðarinnar var að minnsta kosti 3 mánuðir hjá 3.718 einstaklingum (91,6%) sem fengu edoxaban á móti 3.727 einstaklingum (91,4%) sem fengu warfarín; að minnsta kosti 6 mánuðir hjá 3.495 einstaklingum (86,1%) sem fengu edoxaban á móti 3.491 einstaklingum (85,6%) sem fengu warfarín; og 12 mánuðir hjá 1.643 einstaklingum (40,5%) sem fengu edoxaban á móti 1.659 einstaklingum (40,4%) sem fengu warfarín.

Aðalendapunktur verkunar var endurtekið bláæðasegarek með einkennum, skilgreint sem samsetning endurtekinnar segamyndunar í djúplægum bláæðum með einkennum, lungnasegareki með einkennum sem ekki leiddi til dauða og lungnasegareki sem olli dauðsföllum hjá einstaklingum á 12 mánaða rannsóknartímabilinu. Aðrir endapunktar verkunar voru samsett klínísk útkoma úr endurteknu bláæðasegareki og dauðsföll af hvaða orsök sem er.

Einstaklingar sem einn eða fleiri af eftirfarandi klínískum þáttum átti við um fengu 30 mg af edoxabani einu sinni á sólarhring: miðlungsmikið skert nýrnastarfsemi (CrCl 30 - 50 ml/mín.); líkamsþyngd ≤ 60 kg; eða samhliða notkun sértækra P-gp hemla.

Í Hokusai-VTE rannsókninni (tafla 10) var sýnt fram á að edoxaban væri jafngilt warfaríni með tilliti til aðalendapunkts verkunar, endurtekins bláæðasegareks, sem kom fyrir hjá 130 af 4.118 einstaklingum (3,2%) í hópnum sem fékk edoxaban á móti 146 af 4.122 einstaklingum (3,5%) í hópnum sem fékk warfarín [HR (95% CI): 0,89 (0,70; 1,13); p < 0,0001 fyrir jafngildi]. Í warfarínhópnum var miðgildi tímalengdar innan meðferðarmarka (e. time in therapeutic range (TTR), INR 2,0 til 3,0) 65,6%. Hjá einstaklingum sem voru með lungnasegarek (með eða án segamyndunar í djúplægum bláæðum), höfðu 47 einstaklingar (2,8%) sem voru á edoxabani og 65 einstaklingar (3,9%) sem voru á warfaríni endurtekið bláæðasegarek [HR (95% CI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tafla 10: Niðurstöður um verkun í Hokusai-VTE rannsókninni – hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla, allt rannsóknartímabilið

Aðalendapunktur[a]	Edoxaban 60 mg (30 mg minnkaður skammtur) (N = 4.118)	Warfarín (N = 4.122)	Edoxaban samanborið við warfarín HR (95% CI)[b] p-gildi
Allir einstaklingar með endurtekið bláæðasegarek með einkennum[c], n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-gildi < 0,0001 (jafngilt)
Lungnasegarek með eða án segamyndunar í djúplægum bláæðum	73 (1,8)	83 (2,0)	
Banvænt lungnasegarek eða dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka lungnasegarek	24 (0,6)	24 (0,6)	
Lungnasegarek sem er ekki banvænt	49 (1,2)	59 (1,4)	
Segamyndun í djúplægum bláæðum eingöngu	57 (1,4)	63 (1,5)	

Skammstafanir: HR = hazard ratio vs. warfarin: áhættuhlutfall miðað við warfarín; CI = confidence interval: öryggisbil; N = fjöldi einstaklinga í hópnum sem ætlunin var að meðhöndla; n = fjöldi einstaklinga með tilvik.

[a] Aðalendapunktur verkunar er staðfest endurtekið bláæðasegarek með einkennum (þ.e. endapunkturinn var samsettur úr segamyndun í djúplægum bláæðum, lungnasegareki sem ekki var banvænt og banvænu lungnasegareki).

[b] HR og tvíhliða CI eru byggð á Cox-líkani fyrir aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegri áhættu, sem tekur til meðferðar og eftirfarandi lagskiptingarþátta sem einnig eru breytur við slembiröðun: uppgefin greining (lungnasegarek með eða án segamyndunar í djúplægum bláæðum, segamyndun í djúplægum bláæðum eingöngu), áhættuþættir við upphaf rannsóknar (tímabundnir þættir, allir aðrir þættir), og þörf fyrir 30 mg skammt af edoxabani/edoxaban lyfleysu þegar slembiröðun fer fram (já/nei).

[c] P-gildið er fyrir fyrirfram skilgreindu jafngildismörkin sem eru 1,5.

Af sjúklingunum sem fengu skammtinn minnkaðan í 30 mg (aðallega vegna lítillar líkamsþyngdar eða nýrnastarfsemi) voru 15 einstaklingar (2,1%) af þeim sem fengu edoxaban og 22 einstaklingar (3,1%) af þeim sem fengu warfarín, sem fengu endurtekið bláæðasegarek [HR (95% CI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Aukaendapunktinum sem var samsettur úr endurteknu bláæðasegareki og dauðsföllum af hvaða orsök sem var, var náð hjá 138 einstaklingum (3,4%) í edoxaban hópnum og 158 einstaklingum (3,9%) í warfarínhópnum [HR (95% CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Niðurstöðurnar varðandi dauðsföll af hvaða orsök sem var (staðfest dauðsföll) í Hokusai-VTE rannsókninni voru 136 einstaklingar (3,3%) af þeim sem fengu 60 mg (minnkaðan skammt, 30 mg) af edoxabani samanborið við 130 einstaklinga (3,2%) af þeim sem fengu warfarín.
Í fyrirfram skilgreindum undirhópi einstaklinga með lungnasegarek voru 447 einstaklingar (30,6%) af þeim sem fengu meðferð með edoxabani og 483 einstaklingar (32,2%) af þeim sem fengu meðferð með warfaríni greindir með lungnasegarek og NT-proBNP ≥ 500 pg/ml. Aðalendapunktur verkunar átti sér stað hjá 14 einstaklingum (3,1%) sem fengu edoxaban og 30 einstaklingum (6,2%) sem fengu warfarín [HR (95% CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Niðurstöður varðandi verkun hjá helstu fyrirfram skilgreindu undirhópunum (með minnkun skammta eftir því sem þörf var á), þ.m.t. eftir aldri, líkamsþyngd, kyni og nýrnastarfsemi, voru í samræmi við aðalniðurstöður um verkun í heildarþýðinu sem rannsakað var í rannsókninni.

Aðalendapunktur öryggis var klínískt mikilvæg blæðing (mikil blæðing eða klínískt mikilvæg blæðing sem ekki var mikil).

Í töflu 11 eru tekin saman staðfest blæðingartilvik fyrir greiningu á öryggi meðan á meðferð stendur. Marktæk minnkun áhættu í edoxaban hópnum samanborið við warfarín kom fram m.t.t. aðalendapunkts öryggis sem var klínískt mikilvæg blæðing, samsetning mikillar blæðingar eða klínískt mikilvægrar blæðingar sem ekki var mikil (e. clinically relevant non-major bleeding, CRNM), sem átti sér stað hjá 349 af 4.118 einstaklingum (8,5%) í edoxabanhópnum og hjá 423 af 4.122 einstaklingum (10,3%) í warfarínhópnum [HR (95% CI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 fyrir yfirburði].

Tafla 11: Blæðingartilvik í Hokusai-VTE rannsókninni - greining á öryggi meðan á meðferð stendur[a]

	Edoxaban 60 mg (30 mg minnkaður skammtur) (N = 4.118)	**Warfarín (N = 4.122)**
Klínískt mikilvæg blæðing (Mikil og CRNM),[b] n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-gildi	0,004 (fyrir yfirburði)	
Mikil blæðing n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% CI)	0,84 (0,59; 1,21)	
Banvæn innankúpublæðing	0	6 (0,1)
Innankúpublæðing, ekki banvæn	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM blæðing		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Allar blæðingar		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
HR (95% CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Skammstafanir: ICH = intracranial haemorrhage: innankúpublæðing;
HR = hazard ratio vs. warfarin: áhættuhlutfall miðað við warfarín; CI = confidence interval: öryggisbil; N = fjöldi einstaklinga í greiningarþýði vegna öryggis; n = fjöldi tilvika;
CRNM = clinically relevant non-major: klínískt mikilvæg en ekki mikil.

[a] Meðan á meðferð stendur: Tími frá fyrsta skammti af rannsóknarlyfinu til síðasta skammts plús 3 dagar.

[b] Aðalendapunktur öryggis: Klínískt mikilvæg blæðing (samsetning mikillar og klíniskt mikilvægrar en ekki mikillar blæðingar).

Í greiningu á undirhópum hjá einstaklingum sem fengu skammtinn minnkaðan í 30 mg í Hokusai-VTE rannsókninni, vegna líkamsþyngdar ≤ 60 kg, miðlungsmikillar skerðingar á nýrnastarfsemi, eða samhliða notkunar P-gp hemla fengu 58 einstaklingar (7,9%) af þeim sem voru á minnkuðum skammti, 30 mg, af edoxabani og 92 einstaklingar (12,8%) af þeim sem fengu warfarín, mikla blæðingu eða klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var mikil [HR (95%): 0,62 (0,44; 0,86)].

Í Hokusai-VTE rannsókninni var endanleg klínísk niðurstaða (endurtekið bláæðasegarek, mikil blæðing eða dauðsföll af hvaða orsök sem var hjá öllum hópum sem ætlunin var að meðhöndla (mITT population) á rannsóknartímabilinu í heild) HR (95% CI) 1,00 (0,85; 1,18) þegar edoxaban var borið saman við warfarín.

Forvörn gegn slagi og segareki í slagæð hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og mikla kreatínínúthreinsun (CrCl > 100 ml/mín.)
Sérstök slembiröðuð, tvíblind rannsókn (E314) var gerð hjá 607 sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og mikla kreatínínúthreinsun (CrCl > 100 ml/mín. samkvæmt mælingu með Cockcroft-Gault jöfnunni) með það að meginmarkmiði að meta lyfjahvörf/lyfhrif 60 mg skammts

af edoxabani einu sinni á dag samanborið við 75 mg einu sinni á dag. Til viðbótar við lyfjahvarfa/lyfhrifa aðalendapunktinn fól rannsóknin í sér mat á klínískum endapunktum sem voru slag og blæðing á 12 mánaða meðferðartímabili.

Eftir gjöf 75 mg skammts af edoxabani einu sinni á dag hjá undirhópnum sem var með mikla kreatínínúthreinsun (> 100 ml/mín.) varð ~25% aukning á útsetningu samanborið við gjöf 60 mg skammts af edoxabani einu sinni á dag eins og gert hafði verið ráð fyrir.

Fjöldi einstaklinga sem urðu fyrir tilvikum staðfesta samsetta endapunktsins, með tilliti til verkunar, sem voru slag/tímabundin blóðþurrð í heila (TIA)/segarek í slagæð (SEE) var takmarkaður og fól í sér 2 tilvik slags í hópnum sem fékk 60 mg af edoxabani (0,7%; 95% CI: 0,1% til 2,4%) og 3 tilvik slags í hópnum sem fékk 75 mg af edoxabani (1%; 95% CI: 0,2% til 2,9%).

Staðfest tilvik meiriháttar blæðinga komu fram hjá 2 (0,7%; 95% CI: 0,1% til 2,4%) einstaklingum í hópnum sem fékk 60 mg af edoxabani samanborið við 3 (1,0%; 95% CI: 0,2% til 2,9%) einstaklingum í hópnum sem fékk 75 mg af edoxabani. Af þeim 2 meiriháttar blæðingum í hópnum sem fékk 60 mg af edoxabani var önnur á mikilvægu svæði/líffæri (í auga) og hin meiriháttar blæðingin var blæðing í vöðva. Af 3 meiriháttar blæðingunum í hópnum sem fékk 75 mg af edoxabani komu 2 fyrir á mikilvægu svæði/líffæri (í heila/ein var banvæn) og ein var blæðing í efri hluta meltingarvegar (lífshættuleg). Einnig komu 9 (3%) klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar (clinically relevant non-major, CRNM) fyrir í hópnum sem fékk 60 mg af edoxabani og 7 (2,3%) klínískt mikilvægar blæðingar sem ekki voru meiriháttar komu fyrir í hópnum sem fékk 75 mg af edoxabani.

Til viðbótar við klínísku rannsóknina E314 var gerð framskyggn, fjölþjóðleg, fjölsetra athugunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (ETNA-AF) í 10 Evrópulöndum, sem tók til 13.980 þátttakenda. Í þessum hópi voru 1.826 með kreatínínúthreinsun > 100 ml/mín. og fengu 60 mg af edoxabani í samræmi við skilyrði fyrir skömmtun sem lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs. Árleg tíðni samsetningarinnar blóðþurrðarslag eða segarek í slagæð var 0,39%/ári og meiriháttar blæðingar komu fyrir hjá 0,73%/ári.

Í ljósi samanlagðra gagna úr ENGAGE AF, E314 og ETNA-AF er búist við því að hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og mikla kreatínínúthreinsun sem fengu meðferð með 60 mg af edoxabani sé árleg tíðni blóðþurrðarslags/segareks í slagæð ≤ 1%. Ekki er búist við að aukning á skammtinum umfram 60 mg, hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og mikla kreatínínúthreinsun (> 100 ml/mín.), veiti aukna vörn gegn slagi og hún getur tengst auknum meintilvikum. Þar af leiðandi er mælt með 60 mg af edoxabani einu sinni á dag handa þessum sjúklingum eftir vandlegt mat á hættu á segareki og blæðingum hjá viðkomandi einstaklingi (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem gangast undir rafvendingu
Fjölsetra, framskyggn, slembiröðuð, opin rannsókn með blinduðu mati við endapunkt (ENSURE-AF) var gerð hjá 2.199 einstaklingum (sem ýmist höfðu ekki áður fengið segavarnarlyf til inntöku eða höfðu fengið meðferð áður) með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation) sem áttu að gangast undir rafvendingu og var slembiraðað til að bera saman edoxaban 60 mg einu sinni á dag og enoxaparín/warfarín til að viðhalda INR meðferðargildinu 2,0-3,0 (slembiraðað 1:1), meðaltal TTR hjá þeim sem fengu warfarín var 70,8%. Alls voru 2.149 einstaklingar meðhöndlaðir með annaðhvort edoxabani (N = 1.067) eða enoxaparíni/warfaríni (N = 1.082). Einstaklingar í edoxaban-meðferðarhópnum fengu 30 mg einu sinni á dag ef einn eða fleiri af eftirfarandi klínískum þáttum voru til staðar: meðalmikil skerðing á nýrnastarfsemi (CrCl 30 – 50 ml/mín), lítil líkamsþyngd (≤ 60 kg) eða samhliða notkun tiltekinna P-gp hemla. Meirihluti einstaklinga í edoxaban- og warfarín-hópunum gekkst undir rafvendingu (83,7% og 78,9%, talið í sömu röð) eða fór sjálfkrafa í reglulegan takt (auto-converted) (6,6% og 8,6%, talið í sömu röð). Notuð var rafvending sem stýrt var með ómskoðun á hjarta um vélinda (TEE) (innan 3 daga frá upphafi meðferðar) eða hefðbundin rafvending (a.m.k. 21 dags formeðferð). Einstaklingar héldu meðferðinni áfram í 28 daga eftir rafvendingu.

Aðalendapunktur verkunar var samsettur úr samanlagðri dánartíðni af völdum slags, segareks í slagæð, hjartadreps og hjarta- og æðasjúkdóma. Alls 5 (0,5%, 95% CI 0,15%-1,06%) tilvik áttu sér stað hjá einstaklingum í edoxaban hópnum (N = 1.095) og 11 (1,0%, 95% CI 0,50%-1,78%) tilvik í warfarín-hópnum (N = 1.104); gagnlíkindahlutfall (OR) 0,46 (95% CI 0,12 - 1,43); greining hjá ITT-hópnum sem náði yfir allt rannsóknartímabilið með meðaltímalengdina 66 dagar.

Aðalendapunktur öryggis var samsettur úr miklum blæðingum og blæðingum sem voru klínískt mikilvægar en ekki miklar (clinically relevant non-major; CRNM). Alls 16 (1,5%, 95% CI 0,86%-2,42%) tilvik áttu sér stað hjá einstaklingum í edoxaban hópnum (N = 1.067) og 11 (1,0%, 95% CI 0,51%-1,81%) tilvik í warfarín-hópnum (N = 1.082); gagnlíkindahlutfall (OR) 1,48 (95% CI 0,64 - 3,55); greining á öryggi meðan á meðferð stendur.

Þessi könnunarrannsókn sýndi fram á lága tíðni mikilla blæðinga og blæðinga sem voru klínískt mikilvægar en ekki miklar og segareks hjá báðum meðferðarhópunum hvað varðar rafvendingu.

Börn

Öryggi, verkun, lyfjahvörf og lyfhrif edoxabans hjá börnum frá fæðingu til 18 ára aldurs með bláæðasegarek og hjartasjúkdóma sem voru í hættu á segamyndun voru metin í tveimur 3. stigs rannsóknum, Hokusai VTE PEDIATRICS og ENNOBLE-ATE (sjá kafla 4.2). Lykilrannsókninni hjá börnum, Hokusai VTE PEDIATRICS, er lýst hér fyrir neðan.

Lykilrannsóknin (Hokusai VTE PEDIATRICS) var 3. stigs, opin, slembiröðuð, fjölsetra samanburðarrannsókn til að meta lyfjahvörf og lyfhrif edoxabans og bera verkun og öryggi edoxabans saman við hefðbunda meðferð (samanburðarhópur) með segavarnarlyfi hjá börnum frá fæðingu að 18 ára aldri með staðfest bláæðasegarek (VTE).

Aðalendapunktur verkunar var samsettur endapunktur sem samanstóð af endurteknum bláæðasegarekssjúkdómi með einkennum, dauðsfalli vegna bláæðasegareks og engri breytingu eða aukningu á segamyndunarbyrði á fyrsta 3 mánaða tímabilinu (áætluð meðferðarlengd var 6 til 12 vikur hjá börnum frá fæðingu að 6 mánaða aldri).

Skammtarnir af edoxabani sem prófaðir voru í Hokusai VTE PEDIATRICS voru ákveðnir m.t.t. aldurs og líkamsþyngdar. Minnkun skammta var ráðlögð á grundvelli klínískra þátta, þar með talið nýrnastarfsemi og samhliða notkunar P-gp hemla (tafla 12).

Tafla 12: Skammtur af edoxabani prófaður í Hokusai VTE PEDIATRICS rannsókninni

Aldur á þeim degi sem samþykki var veitt	Líkamsþyngd	Skammtur (tafla)[a]	Skammtur (dreifa)[a]	Skammtaminnkun[b]
12 til <18 ára	≥60 kg	60 mg	Á ekki við	45 mg
	≥30 og <60 kg	45 mg	Á ekki við	30 mg
	<5. hundraðsmark fyrir aldur	30 mg	Á ekki við	Á ekki við
6 til <12 ára	<60 kg; skammtur miðaður við. mg/kg	Á ekki við	1,2 mg/kg (hámark 45 mg)	0,8 mg/kg (hámark 45 mg)
2 til <6 ára	Skammtur miðaður við mg/kg	Á ekki við	1,4 mg/kg (hámark 45 mg)	0,7 mg/kg (hámark 24 mg)
6 mánaða til <2 ára	Skammtur miðaður við mg/kg	Á ekki við	1,5 mg/kg (hámark 45 mg)	0,75 mg/kg (hámark 24 mg)
>28 daga til <6 mánaða	Skammtur miðaður við mg/kg	Á ekki við	0,8 mg/kg (hámark 12 mg)	0,4 mg/kg (hámark 6 mg)
Frá fæðingu (38 vikna meðganga) til ≤28 daga	Skammtur miðaður við mg/kg	Á ekki við	0,4 mg/kg (hámark 6 mg)	0,4 mg/kg (hámark 6 mg)

[a] Þátttakendur fengu fyrirmæli um að taka inn edoxaban (töflur eða kyrni) einu sinni á sólarhring, á sama tíma á hverjum degi, með eða án matar. Töflur átti að gleypa með glasi af vatni.
[b] Á grundvelli klínískra þátta, þar með talið nýrnastarfsemi (miðlungsmikið-verulega skert nýrnastarfsemi með áætluðum gaukulsíunarhraða (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 15-15, 10-20, 20-35, 30-50 ml/mín./1,73m^2 fyrir þátttakendur á aldrinum ≤1 viku, >2 og ≤8 vikna, >8 vikna og ≤2 ára, >2 og ≤12 ára; eGFR 35-55 ml/mín./1,73m^2 fyrir drengi >12 og <18 ára; og eGFR 30-50 ml/mín./1,73m^2 fyrir stúlkur >12 og <18 ára) og samhliða notkun P-gp hemla (t.d.: cíklósporíns, drónedaróns, erýtrómýcíns eða ketókónazóls).

Alls var 290 einstaklingum slembiraðað í rannsóknina: 147 í edoxaban hópinn og 143 í samanburðarhópinn sem fékk hefðbundna meðferð, þar af tóku 286 einstaklingar að minnsta kosti einn skammt af rannsóknarlyfi (mITT); 145 einstaklingar í edoxaban hópnum og 141 einstaklingur í samanburðarhópnum. Um það bil helmingur einstaklinganna var karlkyns (52,4%) og meirihluti þeirra sem fengu meðferð voru hvítir einstaklingar (177 [61,9%]). Meðalþyngd var 45,35 kg og líkamsþyngdarstuðull (BMI) var að meðaltali 20,4 kg/m^2. Alls voru 167 (58,4%) einstaklingar í 12 til < 18 ára hópnum, 44 (15,4%) einstaklingar voru í 6 til < 12 ára hópnum, 31 (10,8%) einstaklingur var í 2 til < 6 ára hópnum, 28 (9,8%) einstaklingar voru í 6 mánaða til < 2 ára hópnum og 16 (5,6%) einstaklingar voru í 0 til < 6 mánaða hópnum. Alls voru 28 (19,3%) börn í edoxaban hópnum og 31 (22,0%) barn í samanburðarhópnum var með sögu um æxli. Tegund lykiltilviks var segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) með eða án lungnasegareks (PE) hjá 125 (86,2%) af 145 börnum í edoxaban hópnum og 121 (85,8%) af 141 barni í samanburðarhópnum, en hin tilvikin, 20 (13,8%) í edoxaban hópnum og 20 (14,2%) í samanburðarhópnum, voru lungnasegarek án segamyndunar í djúplægum bláæðum. Segamyndun í djúplægum bláæðum var oftast staðbundin í neðri útlimum (50 (34,5%) tilvik í edoxaban hópnum og 44 (31,2%) tilvik í samanburðarhópnum), efri útlimum (22 (15,2%) samanborið við 24 (17,0%)) og bláæðastokki heila (27 (18,6%) samanborið við 21 (14,9%)).

Áhættuhlutfallið (HR) fyrir edoxaban hópinn samanborið við samanburðarhópinn sem fékk hefðbundna meðferð var 1,01 (95% CI: 0,59 til 1,72). Efri mörk 95% CI (1,72) fóru yfir fyrirfram skilgreindu mörkin um að vera ekki lakari meðferð sem voru 1,5, þar af leiðandi var ekki staðfest að edoxaban væri ekki lakara en hefðbundin meðferð (sjá töflu 13).

Tafla 13: Staðfestur samsettur aðalendapunktur verkunar – aðalmeðferðartímabil (greining hjá mITT-hópnum)

	Edoxaban (N = 145)	**Hefðbundin meðferð (N = 141)**
Einstaklingar með tilvik (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Endurtekið bláæðasegarek með einkennum (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
Lungnasegarek með eða án segamyndunar í djúplægum bláæðum (n, %)	0	1 (0,7)
Banvænt lungnasegarek (n, %)	0	0
Lungnasegarek sem er ekki banvænt (n, %)	0	1 (0,7)
Segamyndun í djúplægum bláæðum eingöngu (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Banvæn segamyndun í djúplægum bláæðum (n, %)	0	0
Segamyndun í djúplægum bláæðum sem ekki er banvæn (n, %)	4 (2,8)	0
Óútskýrt dauðsfall þar sem ekki er hægt að útiloka bláæðasegarek (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Engin breyting á segamyndunarbyrði eða aukning samkvæmt myndgreiningu (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Áhættuhlutfall[a]	1,01	-
Tvíhliða 95% CI fyrir áhættuhlutfall	(0,59; 1,72)	-

CI = confidence interval: öryggisbil; mITT = Modified Intent-to-Treat: breyttur hópur sem ætlunin er að meðhöndla.
[a] Edoxaban-to-SOC hazard ratio: áhættuhlutfall fyrir edoxaban miðað við hefðbundna meðferð.
Athugið: Staðfestur samsettur aðalendapunktur verkunar felur í sér endurtekið bláæðasegarek með einkennum, dauðsfall af völdum bláæðasegareks og enga breytingu eða aukningu á segamyndunarbyrði samkvæmt myndgreiningu.
Athugið: Aðalmeðferðartímabilið er skilgreint frá slembiröðun til heimsóknar í 3. mánuði + 3 dagar.

Aðalendapunktur öryggis var samsettur úr miklum blæðingum og blæðingum sem voru klínískt mikilvægar en ekki miklar (CRNM) sem komu fyrir á aðalmeðferðartímabilinu (3 mánuðir + 3 dagar).

Niðurstöður varðandi öryggi voru svipaðar í edoxaban og samanburðarhópunum sem fengu hefðbundna meðferð. Alls 3 (2,1%) einstaklingar í edoxaban hópnum og 5 (3,5%) einstaklingar í samanburðarhópnum fengu að minnsta kosti eina staðfesta mikla blæðingu og CRNM blæðingu á aðalmeðferðartímabilinu og meðan á meðferð stóð [HR (95% CI): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Edoxaban frásogast með hámarksþéttni í plasma innan 1 – 2 klst. eftir inntöku edoxabans tafla. Heildaraðgengi er um það bil 62%. Matur eykur hámarksútsetningu edoxabans tafla að breytilegu marki, en áhrif á heildarútsetningu eru í lágmarki. Edoxaban var gefið með eða án matar í ENGAGE AF-TIMI 48 og Hokusai-VTE rannsóknunum sem og í rannsóknum á verkun og öryggi hjá börnum. Edoxaban er torleyst við pH 6,0 og hærra. Samhliða gjöf prótónpumpuhemla hafði engin mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir edoxabani.

Í rannsókn hjá 30 heilbrigðum þátttakendum voru meðalgildi AUC og C_{max} fyrir 60 mg af edoxabani sem gefin voru sem mulin tafla til inntöku blönduð í eplamauk eða sem dreifa í vatni um sondu í gegnum nef, jafngild og í heilli töflu. Í ljósi fyrirsjáanlegra lyfjahvarfa edoxabans sem eru í réttu hlutfalli við skammta eiga niðurstöður þessarar rannsóknar varðandi aðgengi líklega einnig við um minni skammta af edoxabani.

Dreifing

Dreifingin er tvífasa. Dreifingarrúmmálið er 107 (19,9) l að meðaltali (staðalfrávik). Próteinbinding í plasma *in vitro* er um það bil 55%. Engin klínískt mikilvæg uppsöfnun verður á edoxabani (uppsöfnunarhlutfall 1.14) við skömmtun einu sinni á sólarhring. Blóðþéttni nær jafnvægi innan 3 daga.

Umbrot

Edoxaban er aðallega á óbreyttu formi í plasma. Edoxaban umbrotnar með vatnsrofi (sem miðlað er af karboxýlesterasa 1), samtengingu eða oxun fyrir tilstilli CYP3A4/5 (< 10%). Edoxaban hefur þrjú virk umbrotsefni, aðalumbrotsefnið (M-4), myndast við vatnsrof, er virkt og útsetning fyrir því er innan við 10% af útsetningu fyrir móðurefninu hjá heilbrigðum einstaklingum. Útsetning fyrir öðrum umbrotsefnum er innan við 5%. Edoxaban er hvarfefni fyrir útflæðisflutningspróteinið P-glýkóprótein (P-gp), en er ekki hvarfefni fyrir upptökuflutningsprótein svo sem lífræna anjónaflutningsfjölpeptíðið OATP1B1, lífrænu anjónaflutningspróteinin OAT1 eða OAT3 eða lífræna katjónaflutningspróteinið OCT2. Virkt umbrotsefni þess er hvarfefni fyrir OATP1B1.

Brotthvarf

Hjá heilbrigðum einstaklingum er heildarúthreinsun áætluð 22 (± 3) l/klst.; 50% með úthreinsun um nýru (11 l/klst.). Um það bil 35% af gefnum skammti úthreinsast um nýru. Það sem eftir er umbrotnar og skilst út í galli/meltingarfærum. Eftir inntöku er helmingunartíminn ($t_{½}$) 10 – 14 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf edoxabans eru hér um bil í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 15 mg til 60 mg hjá heilbrigðum einstaklingum.

Sérstakir hópar

Aldraðir
Eftir að tekið hafði verið tillit til nýrnastarfsemi og líkamsþyngdar hafði aldur engin klínískt mikilvæg áhrif til viðbótar á lyfjahvörf edoxabans í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í 3. stigs grundvallarrannsókn á gáttatifi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (ENGAGE AF-TIMI 48).

Skert nýrnastarfsemi
AUC-gildi í plasma hjá einstaklingum með vægt (CrCl > 50 - 80 ml/mín.), miðlungsmikið (CrCl 30 - 50 ml/mín.) eða verulega (CrCl < 30 ml/mín., en ekki á blóðskilun) skerta nýrnastarfsemi hækkaði um 32%, 74% og 72%, talið upp í sömu röð, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi breytast umbrot lyfsins og magn virkra umbrotsefna verður meira.

Línulegt samband er á milli plasmaþéttni edoxabans og and-þáttar Xa virkni, óháð nýrnastarfsemi. Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gengust undir kviðskilun höfðu 93% hærri heildarútsetningu en heilbrigðir einstaklingar.
Lyfjahvarfalíkan af þýði sýnir að útsetning um það bil tvöfaldast hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl 15 – 29 ml/mín.) samanborið við heilbrigða einstaklinga.

Í töflu 14 er and-þáttar Xa virkni edoxabans sýnd, flokkuð eftir kreatínínúthreinsun, fyrir hverja ábendingu fyrir sig.

Tafla 14: And-þáttar Xa virkni edoxabans flokkuð eftir kreatínínúthreinsun

Edoxaban Skammtur	**CrCl (ml/mín.)**	**Edoxaban And-þáttar Xa virkni eftir skammt (a.e./ml)[1]**	**Edoxaban And-þáttar Xa virkni fyrir skammt (a.e./ml)[2]**
	Miðgildi [á bilinu 2,5 – 97,5%]		
Forvörn gegn slagi og segareki í slagæð: NVAF			
30 mg einu sinni á sólarhring	≥ 30 til ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg einu sinni á sólarhring*	> 50 til ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	> 70 til ≤ 90	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	> 90 til ≤ 110	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	> 110 til ≤ 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]
Meðferð við DVT, meðferð við PE og forvörn gegn endurteknu DVT og PE (VTE)			
30 mg einu sinni á sólarhring	≥ 30 til ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg einu sinni á sólarhring*	> 50 til ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	> 70 til ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	> 90 til ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	> 110 til ≤ 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]

*Minnka á skammta í 30 mg ef um er að ræða líkamsþyngd ≤ 60 kg eða samhliða sértæka P-glýkóprótein (P-gp) hemla
1 Eftir skammt jafngildir C_{max} (sýni eftir skammt voru tekin 1 – 3 klst. eftir gjöf edoxabans)
2 Fyrir skammt jafngildir C_{min}

Þó að ekki sé þörf á reglulegu eftirliti með meðferð með edoxabani, er hægt að áætla segavarnandi áhrif með kvarðaðri magngreiningu á virkni gegn storkuþætti Xa við sérstakar aðstæður þar sem þekking á útsetningu fyrir edoxabani getur verið gagnleg við klíníska ákvarðanatöku, t.d. við ofskömmtun og bráðaskurðaðgerðir (sjá einnig kafla 4.4).

Fjögurra klukkustunda blóðskilunarlota minnkaði heildarútsetningu fyrir edoxabani um minna en 9%.

Skert lifrarstarfsemi
Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi voru lyfjahvörf og lyfhrif sambærileg og hjá pöruðum heilbrigðum samanburðarhópi. Edoxaban hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Kyn
Eftir að tekið hafði verið tillit til líkamsþyngdar hafði kyn engin klínískt mikilvæg áhrif til viðbótar á lyfjahvörf edoxabans í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í 3. stigs grundvallarrannsókn á gáttatifi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (ENGAGE AF-TIMI 48).

Kynþáttur
Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni var hámarksútsetning og heildarútsetning hjá asískum sjúklingum og sjúklingum sem ekki voru asískir sambærileg.

Börn
Lyfjahvörf edoxabans voru metin hjá 208 börnum í 3 klínískum rannsóknum (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE og rannsókn á lyfjahvörfum/lyfhrifum með stökum skammti) með notkun á lyfjahvarfalíkani af þýði (PopPK). Upplýsingar um lyfjahvörf hjá 141 barni sem tók þátt í Hokusai VTE PEDIATRICS og ENNOBLE-ATE voru teknar með í PopPK greininguna. Útsetning fyrir edoxabani hjá börnum hafði tilhneigingu til að vera innan útsetningarbilsins sem sást hjá fullorðnum sjúklingum, en útsetning var 20-30% minni hjá unglingum á aldrinum 12 til < 18 ára samanborið við fullorðna sem fengu 60 mg edoxaban töflurnar. Í Hokusai VTE PEDIATRICS og ENNOBLE-ATE var margfeldismeðaltal lággildis útsetningar edoxabans hjá börnum 7,8 ng/ml hjá þátttakendum á aldrinum 0 til < 6 mánaða (N = 9), 8,6 ng/ml hjá þátttakendum á aldrinum 6 mánaða til < 2 ára (N = 19), 7,4 ng/ml hjá þátttakendum á aldrinum 2 til < 6 ára (N = 36), 13,7 ng/ml hjá þátttakendum á aldrinum 6 til < 12 ára (N = 38) og 10,8 ng/ml hjá þátttakendum á aldrinum 12 til < 18 ára (N = 39).

Líkamsþyngd
Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í ENGAGE AF-TIMI 48 rannsókninni á gáttatifi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum, varð hækkun á hámarksþéttni (C_{max}) hjá sjúklingum með lágt miðgildi líkamsþyngdar (55 kg) um 40% og á AUC-gildi um 13%, samanborið við sjúklinga með hátt miðgildi líkamsþyngdar (84 kg). Í 3. stigs klínískum rannsóknum (á bæði ábendingunni gáttatifi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum og bláæðasegareki) fengu sjúklingar sem voru ≤ 60 kg að þyngd 50% minni edoxaban skammt og höfðu svipaða verkun og minni blæðingu samanborið við warfarín.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa
PT, INR, aPTT og and-þáttur Xa hafa línulega fylgni við þéttni edoxabans hjá fullorðnum. Línulegt samband sást einnig á milli and-þáttar Xa virkni og plasmaþéttni edoxabans hjá börnum frá fæðingu til 18 ára aldurs. Á heildina litið voru tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa svipuð hjá börnum frá fæðingu til 18 ára aldurs og fullorðnum sjúklingum með bláæðasegarek. Hins vegar olli breytileiki lyfhrifa töluverðri óvissu við mat á þessum tengslum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og ljóseiturhrifum.

Eiturverkanir á æxlun
Edoxaban olli blæðingum frá leggöngum í stærri skömmtum hjá rottum og kanínum, en hafði engin áhrif á æxlunargetu móðurrottna.

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum.

Í dýrarannsóknum á æxlun, var aukin tíðni breytileika á gallblöðrum hjá kanínum við skammt sem var 200 mg/kg sem er u.þ.b. 65-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 60 mg/sólarhring

miðað við heildarlíkamsyfirborð í mg/m^2. Fleiri fósturlát eftir bólfestu áttu sér stað hjá rottum af 300 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 49-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn) og hjá kanínum af 200 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 65-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn).

Edoxaban útskildist í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Mat á áhættu fyrir lífríkið
Virka efnið edoxaban tósílat er varanlegt í umhverfinu (sjá leiðbeiningar um förgun í kafla 6.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni
Dextröt (glúkósi)*
Forhleypt sterkja (úr maís)
Krospóvídón
Hýdroxýprópýlsellulósi
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð
Hýprómellósi
Talkúm
Makrógól
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172) – á aðeins við 15 mg og 60 mg
Rautt járnoxíð (E172) – á aðeins við 15 mg og 30 mg

*blanda úr dextrósa einhýdrati og lengri fásykrum (úr maís)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Edoxaban Krka 15 mg filmuhúðaðar töflur
OPA/ál/PVC//ál þynnupakkningar: 10 filmuhúðaðar töflur í öskju.
OPA/ál/PVC//ál rifgataðar stakskammta-þynnupakkningar: 10 x 1 filmuhúðuð tafla í öskju.
Edoxaban Krka 30 mg og 60 mg filmuhúðaðar töflur
OPA/ál/PVC//ál þynnupakkningar: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 filmuhúðaðar töflur í öskju.
OPA/ál/PVC//ál þynnupakkningar, dagatalspakkning: 14, 28, 56, 84, og 98 filmuhúðaðar töflur í öskju.
OPA/ál/PVC//ál rifgataðar stakskammta-þynnupakkningar: 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 og 100 x 1 filmuhúðuð tafla í öskju.
OPA/ál/PVC//ál rifgataðar stakskammta-þynnupakkningar, dagatalspakkning: 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1,

84 x 1 og 98 x 1 filmuhúðuð tafla í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Edoxaban Krka dreifu sem er útbúin úr töflu sem hefur verið mulin og leyst upp í vatni, má gefa um nefsondu úr mismunandi efni (PVC, sílíkoni eða pólýúretani) með þvermál a.m.k. 10 CH. Skola á sonduna þrisvar sinnum með 55 ml af vatni. Geyma má dreifuna í sprautunni í allt að 15 mínútur fyrir gjöf. Dreifa sem er útbúin úr einni mulinni töflu og 75 ml af vatni er stöðug í allt að 4 klst, eftir að hún er útbúin, ef hún er geymd við herbergishita.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slóvenía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

15 mg: IS/1/24/104/01
30 mg: IS/1/24/104/02
60 mg: IS/1/24/104/03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. október 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

4. júlí 2025.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is