

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lixiana 15 mg potahované tablety
Lixiana 30 mg potahované tablety
Lixiana 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lixiana 15 mg potahované tablety

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

Lixiana 30 mg potahované tablety

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

Lixiana 60 mg potahované tablety

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Lixiana 15 mg potahované tablety

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

Lixiana 30 mg potahované tablety

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

Lixiana 60 mg potahované tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lixiana je indikován k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (*nonvalvular atrial fibrillation*, NVAf) s jedním nebo více rizikovými faktory, jakými jsou kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (*transient ischaemic attack*, TIA).

Přípravek Lixiana je indikován k léčbě hluboké žilní trombózy (*deep vein thrombosis*, DVT), plicní embolie (*pulmonary embolism*, PE) a prevenci rekurentních DVT a PE u dospělých (u hemodynamicky nestabilních pacientů s PE viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie

Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg jednou denně.

Léčba edoxabanem u pacientů s NVAF má být dlouhodobá.

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

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

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

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

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

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

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

Vynechaná dávka

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

Přechod na edoxaban a z edoxabanu

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

Tabulka 2: Změna antikoagulační léčby u pacientů s NVAf a VTE (DVT a PE)

Přechod na edoxaban		
Z	Na	Doporučení
Antagonista vitamínu K	Edoxaban	Ukončete podávání antagonisty vitamínu K a začněte podávat edoxaban, když mezinárodně normalizovaný poměr (<i>international normalised ratio</i> , INR) je $\leq 2,5$.
Jiná perorální antikoagulancia než antagonisty vitamínu K • dabigatran • rivaroxaban • apixaban	Edoxaban	Ukončete podávání dabigatranu, rivaroxabanu nebo apixabanu a v době, kdy měla být podána další dávka perorálního antikoagulancia, začněte podávat edoxaban (viz bod 5.1).
Parenterální antikoagulancia	Edoxaban	Tyto léčivé přípravky se nemají podávat současně. Subkutánní antikoagulancia (tj. nízkomolekulární hepariny, fondaparinux): Ukončete subkutánní podávání antikoagulancia a v době, kdy měla být podána další dávka subkutánně podávaného antikoagulancia, začněte podávat edoxaban.
		Intravenózně podávaný nefrakcionovaný heparin (<i>unfractionated heparin</i> , UFH): Přerušete infuzi a o 4 hodiny později začněte podávat edoxaban.

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

Přechod z edoxabanu		
Z	Na	Doporučení
Edoxaban	Jiná perorální antikoagulancia než antagonistu vitaminu K	Ukončete podávání edoxabanu a v době, kdy měla být podána další dávka edoxabanu, začněte podávat jiné antikoagulancium než antagonistu vitaminu K.
Edoxaban	Parenterální antikoagulancia	Tyto léčivé přípravky se nemají podávat současně. Ukončete podávání edoxabanu a v době, kdy měla být podána další dávka edoxabanu, začněte podávat parenterální antikoagulancium.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Nevyžaduje se snížení dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Renální funkce se má posoudit před zahájením léčby edoxabanem u všech pacientů výpočtem CrCl, aby bylo možné vyloučit pacienty v konečném stadiu renálního onemocnění (tj. CrCl < 15 ml/min), podat správnou dávku edoxabanu pacientům s CrCl 15-50 ml/min (30 mg jednou denně), pacientům s CrCl > 50 ml/min (60 mg jednou denně) a aby bylo možné rozhodnout o použití edoxabanu u pacientů se zvýšenou clearance kreatininu (viz bod 4.4).

Renální funkce se má posoudit také při podezření na změnu renální funkce v průběhu léčby (např. při hypovolémii, dehydrataci a v případě souběžného použití některých léčivých přípravků).

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

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

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

- Pro kreatinin v mg/dl:

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

Doporučuje se použití této metody při posuzování CrCl pacientů před léčbou a v průběhu léčby edoxabanem.

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

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

U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (*end stage renal disease*, ESRD) (CrCl < 15 ml/min) nebo u pacientů na dialýze se použití edoxabanu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

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

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

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

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (hladina alaninaminotransferázy (*alanine aminotransferase*, ALT) nebo aspartátaminotransferázy (*aspartate transaminase*, AST) >2 x horní limit normálu (*upper limit of normal*, ULN)) nebo celkovým bilirubinem $\geq 1,5$ x horní limit normálu byli z účasti v klinických studiích vyloučeni. Proto se má edoxaban u této populace používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před zahájením podávání edoxabanu se mají provést funkční jaterní testy.

Tělesná hmotnost

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

Pohlaví

Není nutné žádné snížení dávky (viz bod 5.2).

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

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

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

Použití přípravku Lixiana s jinými inhibitory P-gp včetně inhibitorů proteázy viru lidské imunodeficiency (*human immunodeficiency virus*, HIV) nebylo zkoumáno.

Pacienti podstupující kardioverzi

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

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

Pediatrická populace

Použití edoxabanu u dětí a dospívajících ve věku od narození do 18 let s potvrzenými příhodami VTE (PE a/nebo DVT) se nedoporučuje, protože jeho účinnost nebyla stanovena. Dostupné údaje u pacientů s VTE jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Perorální podání.

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

Pacientům, kteří nemohou spolknout tabletu vcelku, lze tablety přípravku Lixiana rozdrtit a smíchat s vodou nebo jablečným pyré a ihned perorálně podat (viz bod 5.2).

Další možností je rozdrtit tablety přípravku Lixiana, rozpustit v malém množství vody a okamžitě podat nasogastrickou sondou nebo výživovou gastrosondou, kterou je poté nutno propláchnout vodou (viz bod 5.2). Rozdrcené tablety přípravku Lixiana jsou stabilní ve vodě a v jablečném pyré po dobu až 4 hodin.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní krvácení.

Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení.

Léze nebo stav, který je považován za významné riziko závažného krvácení. Mohou mezi ně patřit současné nebo nedávno prodělané ulcerace gastrointestinálního traktu, přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku.

Nekontrolovaná těžká hypertenze.

Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, např. UFH, nízkomolekulárními hepariny (enoxaparinem, dalteparinem atd.), heparinovými deriváty (fondaparinuxem atd.), perorálními antikoagulanciemi (warfarinem, dabigatran etexilátem, rivaroxabanem, apixabanem atd.) s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z perorální antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Riziko krvácení

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

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

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

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

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

Starší osoby

U starších pacientů se má edoxaban souběžně s kyselinou acetylsalicylovou (*acetylsalicylic acid*, ASA) používat s opatrností kvůli možnému vyššímu riziku krvácení (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

Plazmatická plocha pod křivkou (*area under the curve*, AUC) u subjektů s mírnou ($\text{CrCl} > 50\text{--}80\text{ ml/min}$), středně závažnou ($\text{CrCl} 30\text{--}50\text{ ml/min}$) a závažnou ($\text{CrCl} < 30\text{ ml/min}$, avšak ne na dialýze) poruchou funkce ledvin byla zvýšená o 32 %, 74 %, resp. o 72 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (snížení dávky viz bod 4.2).

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

Renální funkce u NVAF

U edoxabanu byla v porovnání s dobře nastaveným režimem léčby warfarinem pozorována tendence ke snižování účinnosti při zvyšující se CrCl (viz bod 5.1, ENGAGE AF-TIMI 48 a další údaje z hodnocení E314 a ETNA-AF).

Edoxaban se má používat u pacientů s NVAF a vysokou CrCl pouze po pečlivém posouzení rizika tromboembolie a krvácení u každého případu jednotlivě.

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

Porucha funkce jater

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

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

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů ($\text{ALT/AST} > 2 \times$ horní limit normálu) nebo celkovým bilirubinem $\geq 1,5 \times$ horní limit normálu byli z účasti v klinické studii vyloučeni. Proto se má edoxaban u této populace používat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2). Před zahájením podávání edoxabanu se mají provést funkční jaterní testy.

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

Přerušení léčby z důvodu chirurgického zákroku a jiných intervencí

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

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

Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

Souběžné použití léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu může zvýšit riziko krvácení. Mezi takové léčivé přípravky patří ASA, inhibitory receptoru destiček P2Y_{12} , jiná antitrombotika,

fibrinolytická terapie, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) a dlouhodobě podávané nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) (viz bod 4.5).

Umělé srdeční chlopně a středně závažná až závažná mitrální stenóza

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

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

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

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním

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

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulační léčiva (*direct acting oral anticoagulants*, DOAC) zahrnující edoxaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

Laboratorní koagulační parametry

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Inhibitory P-gp

Edoxaban je substrátem pro efluxní transportér P-gp. Ve studiích farmakokinetiky vedlo souběžné podávání edoxabanu s inhibitory P-gp cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem, ketokonazolem, chinidinem nebo verapamilem ke zvýšení plazmatické koncentrace edoxabanu.

Souběžné použití edoxabanu s cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem nebo ketokonazolem vyžaduje snížení dávky na 30 mg jednou denně. Na základě klinických údajů souběžné použití edoxabanu s chinidinem, verapamilem nebo amiodaronem nevyžaduje snížení dávky (viz bod 4.2). Použití edoxabanu s jinými inhibitory P-gp včetně inhibitorů proteázy viru lidské imunodeficiency (HIV) nebylo zkoumáno.

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

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

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

- *Chinidin*: chinidin v dávce 300 mg jednou denně 1. a 4. den a třikrát denně 2. a 3. den, s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 3. den zvýšil AUC edoxabanu za 24 hodin o 77 % a $C_{\max}$ o 85 %.
- *Verapamil*: verapamil v dávce 240 mg jednou denně podávaný po dobu 11 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 10. den zvýšil AUC a $C_{\max}$ edoxabanu přibližně o 53 %.
- *Amiodaron*: souběžné podávání amiodaronu 400 mg jednou denně s edoxabanem 60 mg jednou denně zvýšilo AUC o 40 % a $C_{\max}$ o 66 %. Toto zvýšení nebylo považováno za klinicky významné. Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 zabývající se NVAf byly výsledky účinnosti a bezpečnosti podobné u subjektů se souběžným podáváním amiodaronu a bez souběžného podávání amiodaronu.
- *Klarithromycin*: klarithromycin (v dávce 500 mg dvakrát denně) podávaný po dobu 10 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 9. den zvýšil AUC a $C_{\max}$ edoxabanu přibližně o 53 %, resp. o 27 %.

Induktory P-gp

Souběžné podávání edoxabanu s induktorem P-gp rifampicinem vedlo k poklesu střední hodnoty AUC edoxabanu a zkrácení poločasu, s možným poklesem farmakodynamického účinku. Současné podání edoxabanu s jinými induktory P-gp (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou) může vést ke snížení plazmatických koncentrací edoxabanu. Při souběžném podávání s induktory P-gp se má edoxaban používat s opatrností.

Substráty P-gp

Digoxin

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

Antikoagulancia, antiagregancia, NSAID a SSRI/SNRI

Antikoagulancia

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

ASA

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

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

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

Inhibitory krevních destiček

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

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

NSAID

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

SSRI/SNRI

Stejně jako u jiných antikoagulancií může u pacientů současné užívání přípravku se SSRI nebo SNRI zvýšit riziko krvácení v důsledku jejich hlášeného účinku na krevní destičky (viz bod 4.4).

Účinek edoxabanu na jiné léčivé přípravky

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby edoxabanem zabránit otěhotnění.

Těhotenství

Bezpečnost a účinnost edoxabanu u těhotných žen nebyly stanoveny. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k možné reprodukční toxicitě, známému riziku krvácení a důkazu, že edoxaban prochází placentou, je přípravek Lixiana kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Bezpečnost a účinnost edoxabanu u kojících žen nebyly stanoveny. Údaje z experimentů na zvířatech signalizují, že je edoxaban vylučován do mateřského mléka. Proto je podávání přípravku Lixiana

během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil edoxabanu vychází ze dvou studií fáze 3 (21 105 pacientů s NVAF a 8 292 pacientů s VTE (DVT a PE)) a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky spojené s léčbou edoxabanem jsou epistaxe (7,7 %), hematurie (6,9 %) a anémie (5,3 %).

Krvácení může nastat na jakémkoli místě a může být závažné, a dokonce fatální (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 3 je uveden přehled nežádoucích účinků ze dvou pivotních studií fáze 3 u pacientů s VTE a NVAF, společný pro obě indikace, a nežádoucí účinky pozorované v období po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA a podle frekvence za pomoci následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Přehled nežádoucích účinků pro NVAF a VTE

Třídy orgánových systémů	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	
Anémie	Časté
Trombocytopenie	Méně časté
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné
Alergický edém	Vzácné
Poruchy nervového systému	
Závratě	Časté
Bolest hlavy	Časté
Intrakraniální krvácení (<i>intracranial haemorrhage</i> , ICH)	Méně časté
Subarachnoidální krvácení	Vzácné
Poruchy oka	
Krvácení spojivky/skléry	Méně časté
Nitrooční krvácení	Méně časté

Třídy orgánových systémů	Frekvence
Srdeční poruchy	
Perikardiální krvácení	Vzácné
Cévní poruchy	
Jiné krvácení	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Bolest břicha	Časté
Krvácení v dolní části zažívacího traktu	Časté
Krvácení v horní části zažívacího traktu	Časté
Orální krvácení / krvácení z faryngu	Časté
Nauzea	Časté
Retroperitoneální krvácení	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	
Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	Časté
Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	Časté
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Méně časté
Zvýšené hladiny transamináz	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Krvácení do měkkých tkání kůže	Časté
Vyrážka	Časté
Svědění	Časté
Kopřivka	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Intramuskulární krvácení (bez kompartment syndromu)	Vzácné
Nitrokloubní krvácení	Vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	
Makroskopická hematurie / krvácení z močové trubice	Časté
Antikoagulancii indukovaná nefropatie	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Vaginální krvácení ¹	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě vpichu	Časté
Vyšetření	
Abnormální funkční jaterní test	Časté

Třídy orgánových systémů	Frekvence
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Krvácení v místě operace	Méně časté
Subdurální krvácení	Vzácné
Krvácení v souvislosti s výkonem	Vzácné

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hemoragická anémie

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

Pediatrická populace

Bezpečnost edoxabanu byla hodnocena ve dvou studiích fáze 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE) u pediatrických pacientů ve věku od narození do méně než 18 let s VTE (286 pacientů, 145 pacientů léčených edoxabanem) a se srdečním onemocněním s rizikem trombotických příhod (167 pacientů, 109 pacientů léčených edoxabanem). Obecně byl bezpečnostní profil u dětí podobný jako v populaci dospělých pacientů (viz tabulka 3). Celkově se u 16,6 % pediatrických pacientů léčených edoxabanem kvůli VTE vyskytly nežádoucí účinky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

Specifické antidotum blokující farmakodynamický účinek edoxabanu není k dispozici.

V případě předávkování edoxabanem lze za účelem snížení absorpce zvážit včasné podání aktivního uhlí. Toto doporučení je založeno na standardní léčbě předávkování léčivými přípravky a vychází

z dostupných údajů s podobnými sloučeninami, protože použití aktivního uhlí ke snížení absorpce edoxabanu nebylo specificky testováno v klinickém programu edoxabanu.

Léčba krvácení

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

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, přímé inhibitory faktoru Xa; ATC kód: B01AF03

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Účinky markerů koagulace při přechodu z rivaroxabanu, dabigatranu nebo apixabanu na edoxaban
V klinických farmakologických studiích užívaly zdravé subjekty rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně, dabigatran v dávce 150 mg dvakrát denně nebo apixaban v dávce 5 mg dvakrát denně; 4. den

následovala jedna dávka 60 mg edoxabanu. Byl zjišťován vliv na PT a další koagulační biologické markery (např. anti-FXa, aPTT). PT po přechodu na edoxaban 4. den odpovídal PT při užívání rivaroxabanu a apixabanu 3. den. U dabigatranu byla pozorována vyšší aktivita aPTT po podání edoxabanu při předchozí léčbě dabigatranem ve srovnání s aktivitou aPTT po léčbě samotným edoxabanem. To se považuje za přetrvávající účinek léčby dabigatranem, nevedlo to však k prodloužení krvácivosti.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace

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

V pivotní studii ENGAGE AF-TIMI 48 (příhodami řízená, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná studie fáze 3 s paralelními skupinami) bylo 21 105 subjektů s průměrným skóre CHADS₂ (kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, cévní mozková příhoda) 2,8 randomizováno buď do léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 30 mg jednou denně, nebo do léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg jednou denně nebo do skupiny s warfarinem. Subjekty z obou léčebných skupin s edoxabanem užívaly poloviční dávku, pokud byl přítomen jeden nebo více z následujících klinických faktorů: středně těžká porucha funkce ledvin (CrCl 30-50 ml/min), nízká tělesná hmotnost (≤ 60 kg) nebo souběžné použití specifických inhibitorů P-gp (verapamilu, chinidinu, dronedaronu).

Primární cílový parametr účinnosti byl kombinací cévní mozkové příhody a SEE. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly: kombinaci cévní mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin; závažnou kardiovaskulární nežádoucí příhodu (MACE), která byla kombinací infarktu myokardu (*myocardial infarction*, MI) bez fatálních následků, cévní mozkové příhody bez fatálních následků, SEE bez fatálních následků a úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo v důsledku krvácení; kombinaci cévní mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z jakýchkoli příčin.

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

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

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

Tabulka 4: Cévní mozkové příhody a SEE ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, on-treatment)

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

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

^a Subjekt může být zahrnut ve více řádcích.

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

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

V průběhu celého období studie v populaci s léčebným záměrem (*intention-to-treat*, ITT) (soubor pro analýzu průkazu superiority) se objevila hodnocená cévní mozková příhoda nebo SEE u 296 subjektů ve skupině s edoxabanem v dávce 60 mg (1,57 % za rok) a u 337 subjektů ve skupině s warfarinem (1,80 % za rok). V porovnání se subjekty léčenými warfarinem byl HR ve skupině s edoxabanem v dávce 60 mg 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,08 pro superioritu).

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

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

HR (edoxaban v dávce 60 mg oproti warfarinu) s 95% intervalem spolehlivosti pro primární cílový parametr v centrech s kratší průměrnou dobou dosažení terapeutického rozmezí INR (INR TTR) pro warfarin byl 0,73-0,80 pro 3 nejnižší kvantily (INR TTR ≤ 57,7 % až ≤ 73,9 %). V centrech s nejlepší kontrolou léčby warfarinem byl 1,07 (0,648; 1,751) (4. kvartil s > 73,9% hodnot INR v terapeutickém rozmezí).

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

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

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

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

Zkratky: CrCl = clearance kreatininu, N = počet pacientů v mITT populaci po celkové období studie; mITT = modifikovaný léčebný záměr, n = počet pacientů v podskupině, HR = poměr rizik oproti warfarinu, CI = interval spolehlivosti

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

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

Testování superiority bylo provedeno po celkové období (ITT) ve studii.

Mozková příhoda a SEE se objevily u menšího počtu subjektů v léčebné skupině s edoxabanem v dávce 60 mg než ve skupině s warfarinem (1,57 %, resp. 1,80 % za rok), s HR 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; $p = 0,0807$ pro superioritu).

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

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

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

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

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

Primárním cílovým parametrem bezpečnosti bylo závažné krvácení.

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

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

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

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

Zkratky: ICH = intrakraniální krvácení, HR = poměr rizik oproti warfarinu,

CI = interval spolehlivosti, CRNM (*clinically relevant non-major*) = méně závažné klinicky relevantní, n = počet subjektů s příhodou, N = počet subjektů v bezpečnostní populaci.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zkratky: N = počet pacientů; mITT populace po celkové období studie; mITT = modifikovaný léčebný záměr; n = počet pacientů v podskupině; HR = poměr rizik oproti warfarinu; CI = interval spolehlivosti.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla rekurence symptomatické VTE, definovaná jako kombinace rekurentní symptomatické DVT, symptomatické PE bez fatálních následků a PE s fatálními následky u subjektů v průběhu 12měsíčního období ve studii. Sekundární parametry

účinnosti zahrnovaly kompozitní klinický parametr složený z rekurentní VTE a úmrtnost z jakýchkoli příčin.

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

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

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

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

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

^a Primární cílový parametr účinnosti je hodnocená symptomatická rekurentní VTE (tj. kompozitní cílový parametr složený z DVT, PE bez fatálních následků a PE s fatálními následky).

^b HR, oboustranný CI vycházejí z Coxova regresního modelu proporcionálních rizik zahrnujícího léčbu a následující stratifikační faktory randomizace jako kovariáty: hlavní diagnózu (PE s DVT nebo bez DVT, pouze DVT), výchozí rizikové faktory (přechodné faktory, veškeré další) a potřebu dávky 30 mg edoxabanu / edoxabanu placebo při randomizaci (ano/ne).

^c Hodnota p je pro předem definovanou hranici non-inferiority 1,5.

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

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

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

V analýze předem specifikovaných podskupin subjektů s PE bylo zjištěno, že 447 (30,6 %) subjektů léčených edoxabanem a 483 (32,2 %) subjektů léčených warfarinem mělo PE a hodnotu N-terminálního pro-B typu natriuretického peptidu (NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml. Primární parametr

účinnosti se objevil u 14 (3,1 %) subjektů s edoxabanem a u 30 (6,2 %) subjektů s warfarinem [HR (95% CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

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

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

V tabulce 11 jsou shrnuty hodnocené příhody krvácení pro soubor pro analýzu bezpečnosti provedenou za období skutečné léčby („on-treatment“). Došlo k významnému snížení rizika ve skupině s edoxabanem ve srovnání s warfarinem vzhledem k primárnímu cílovému parametru bezpečnosti, klinicky relevantnímu krvácení, kombinace závažného krvácení nebo méně závažného klinicky relevantního (CRNM) krvácení, který se vyskytl u 349 ze 4 118 subjektů (8,5 %) ve skupině s edoxabanem a u 423 ze 4 122 subjektů (10,3 %) ve skupině s warfarinem [HR (95 % CI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 pro superioritu].

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

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

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

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

^b Primární cílový parametr bezpečnosti: klinicky relevantní krvácení (kombinace závažného a méně závažného klinicky relevantního krvácení).

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

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

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF s vysokou CrCl (CrCl > 100 ml/min)

Specializované randomizované, dvojité zaslepené hodnocení (E314) bylo provedeno u 607 pacientů s NVAF s vysokou CrCl (CrCl > 100 ml/min, měřeno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) s primárním cílem vyhodnotit farmakokinetiku/farmakodynamiku (*pharmacokinetics/pharmacodynamics*, PK/PD) režimu podávání 60 mg edoxabanu jednou denně oproti 75 mg podávaným jednou denně. Kromě primárního cílového parametru PK/PD zahrnovala studie hodnocení klinických cílových parametrů cévní mozkové příhody a krvácení během 12měsíčního léčebného období.

Dávka edoxabanu 75 mg podávaná jednou denně v podskupině s vysokou CrCl (> 100 ml/min) poskytla, podle očekávání, přibližně 25% zvýšení expozice ve srovnání s dávkou edoxabanu 60 mg podávanou jednou denně.

Počet subjektů, u nichž se vyskytl hodnocený kompozitní cílový parametr účinnosti složený z cévní mozkové příhody / tranzitorní ischemické ataky (TIA) / systémové embolické příhody (SEE), byl omezený a zahrnoval 2 události cévní mozkové příhody ve skupině užívající edoxaban 60 mg (0,7 %; 95% CI: 0,1 % až 2,4 %) a 3 cévní mozkové příhody ve skupině užívající edoxaban 75 mg (1 %; 95% CI: 0,2 % až 2,9 %).

K závažným krvácivým příhodám došlo u 2 subjektů (0,7 %; 95% CI: 0,1 % až 2,4 %) ve skupině užívající edoxaban 60 mg ve srovnání se 3 subjekty (1,0 %; 95% CI: 0,2 % až 2,9 %) ve skupině užívající edoxaban 75 mg. Ze 2 závažných krvácení ve skupině užívající edoxaban 60 mg bylo jedno v kritické oblasti / kritickém orgánu (nitrooční) a druhé závažné krvácení bylo intramuskulární krvácení. Ze 3 závažných krvácení ve skupině užívající edoxaban 75 mg se 2 vyskytly v kritické oblasti / kritickém orgánu (intracerebrální / 1 fatální výsledek) a 1 krvácení do horní části gastrointestinálního traktu (*gastrointestinal tract*, GIT) (život ohrožující). Ve skupině užívající edoxaban 60 mg bylo také 9 (3 %) klinicky relevantních nežávaných (*clinically relevant non-major*, CRNM) krvácení a ve skupině užívající edoxaban 75 mg 7 (2,3 %) CRNM krvácení.

Kromě klinického hodnocení E314 byla v 10 evropských zemích provedena prospektivní, mnohonárodnostní, multicentrická, observační studie po uvedení přípravku na trh (ETNA-AF), která zahrnovala 13 980 subjektů. V této populaci mělo 1 826 subjektů hodnotu CrCl > 100 ml/min a byl jim podáván edoxaban 60 mg v souladu s kritérii dávkování uvedenými v SmPC. Roční míry kombinace ischemické mozkové příhody nebo systémové embolie byly 0,39 %/rok a závažné krvácení se vyskytlo u 0,73 %/rok.

Vzhledem k souhrnu údajů ze studií ENGAGE AF, E314 a ETNA-AF se u pacientů s NVAF a vysokou CrCl léčených edoxabanem 60 mg očekává roční míra ischemické mozkové příhody / systémové embolie ≤ 1 %. Neočekává se, že zvýšení dávky nad 60 mg u pacientů s NVAF s vysokou CrCl (> 100 ml/min) poskytne větší ochranu před mozkovou příhodou a toto zvýšení může být spojeno se zvýšeným množstvím nežádoucích příhod. Proto se u těchto pacientů po pečlivém vyhodnocení individuálního tromboembolického a krvácivého rizika doporučuje režim 60 mg edoxabanu jednou denně (viz bod 4.4.).

Pacienti podstupující kardioverzi

Byla provedena multicentrická, prospektivní, randomizovaná, otevřená studie se zaslepeným hodnocením cílového parametru (ENSURE-AF), která randomizovala 2 199 subjektů (bez předchozí léčby perorálními antikoagulanty a předléčených) s NVAF naplánovanou ke kardioverzi, srovnávající jednou denně podávaný edoxaban 60 mg s enoxaparinem/warfarinem v dávce přizpůsobené k udržení INR v terapeutickém rozmezí 2,0-3,0 (randomizovaných v poměru 1:1), průměrná hodnota TTR při léčbě warfarinem činila 70,8 %. Bylo léčeno celkem 2 149 subjektů a to buď edoxabanem (N = 1 067) nebo enoxaparinem/warfarinem (N = 1 082). Subjekty ve skupině léčené edoxabanem užívaly 30 mg

jednou denně, pokud byl přítomen jeden nebo více z následujících klinických faktorů: středně těžká porucha funkce ledvin (CrCl 30-50 ml/min), nízká tělesná hmotnost (≤ 60 kg) nebo souběžné použití specifických inhibitorů P-gp. U většiny subjektů ve skupině užívající edoxaban i ve skupině užívající warfarin byla provedena kardioverze (u 83,7 %, respektive u 78,9 %) nebo byly subjekty autokonvertovány (6,6 %, respektive 8,6 %). Byly využity buď kardioverze s provedenou TEE (do 3 dnů od zahájení léčby) nebo konvenční kardioverze (nejméně 21 dní předchozí léčby). Subjekty byly léčeny po dobu 28 dní po kardioverzi.

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

Primární parametr bezpečnosti zahrnoval kombinaci závažného a méně závažného klinicky relevantního krvácení. U subjektů ve skupině užívající edoxaban (N = 1 067) se celkově objevilo 16 (1,5 %; 95% CI 0,86 % - 2,42 %) těchto příhod a ve skupině užívající warfarin (N = 1 082) 11 (1,0 %; 95% CI 0,51 % - 1,81 %) příhod; OR 1,48 (95 % CI 0,64 – 3,55); soubor pro analýzu bezpečnosti – období skutečné léčby.

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

Pediatrická populace

Bezpečnost, účinnost, farmakokinetika a farmakodynamika edoxabanu u pediatrických subjektů ve věku od narození do 18 let s VTE a srdečním onemocněním s rizikem trombotických příhod byly hodnoceny ve dvou studiích fáze 3, Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE (viz bod 4.2). Pivotní pediatrická studie Hokusai VTE PEDIATRICS je popsána níže.

Pivotní studie (Hokusai VTE PEDIATRICS) byla otevřená, randomizovaná, multicentrická, kontrolovaná studie fáze 3, jejímž cílem bylo zhodnotit farmakokinetiku a farmakodynamiku edoxabanu a porovnat účinnost a bezpečnost edoxabanu se standardní antikoagulační léčbou (kontrolní skupinou) u pediatrických subjektů ve věku od narození do méně než 18 let s potvrzenými žilními tromboembolickými příhodami (VTE).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl kompozitní cílový parametr symptomatického rekurentního žilního tromboembolického onemocnění, úmrtí v důsledku VTE a žádné změny nebo rozšíření trombotické zátěže během období prvních 3 měsíců (předpokládaná doba trvání léčby byla 6 až 12 týdnů u pediatrických pacientů ve věku od narození do méně než 6 měsíců).

Dávky edoxabanu testované ve studii Hokusai VTE PEDIATRICS byly stanoveny podle věku a tělesné hmotnosti. Snížené dávky byly doporučeny na základě klinických faktorů zahrnujících funkci ledvin a souběžné použití inhibitorů P-gp (tabulka 12).

Tabulka 12: Dávka edoxabanu testovaná ve studii Hokusai VTE PEDIATRICS

Věk k datu souhlasu	Tělesná hmotnost	Dávka (tableta) ^a	Dávka (suspence) ^a	Snížení dávky ^b
12 let až < 18 let	≥ 60 kg	60 mg	Neuplatňuje se	45 mg
	≥ 30 a < 60 kg	45 mg	Neuplatňuje se	30 mg
	< 5. percentil dle věku	30 mg	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se
6 let až < 12 let	< 60 kg; dávkování na bázi mg/kg	Neuplatňuje se	1,2 mg/kg (maximálně 45 mg)	0,8 mg/kg (maximálně 45 mg)

Věk k datu souhlasu	Tělesná hmotnost	Dávka (tableta) ^a	Dávka (suspenze) ^a	Snížení dávky ^b
2 roky až < 6 let	Dávkování na bázi mg/kg	Neuplatňuje se	1,4 mg/kg (maximálně 45 mg)	0,7 mg/kg (maximálně 24 mg)
6 měsíců až < 2 roky	Dávkování na bázi mg/kg	Neuplatňuje se	1,5 mg/kg (maximálně 45 mg)	0,75 mg/kg (maximálně 24 mg)
> 28 dní až < 6 měsíců	Dávkování na bázi mg/kg	Neuplatňuje se	0,8 mg/kg (maximálně 12 mg)	0,4 mg/kg (maximálně 6 mg)
Narození (38. gestační týden) až ≤ 28 dní	Dávkování na bázi mg/kg	Neuplatňuje se	0,4 mg/kg (maximálně 6 mg)	0,4 mg/kg (maximálně 6 mg)

^a Subjektům bylo uloženo užívat edoxaban (tablety nebo granule) perorálně jednou denně, každý den ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla. Tablety se měly zapíjet sklenicí vody.

^b na základě klinických faktorů, zahrnujících funkci ledvin (středně těžká až těžká porucha funkce ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 10-20, 20-35 a 30-50 ml/min/1,73 m² u subjektů ve věku > 4 a ≤ 8 týdnů, > 8 týdnů a ≤ 2 roky, resp. > 2 a ≤ 12 let; eGFR 35-55 ml/min/1,73 m² pro chlapce ve věku > 12 a < 18 let a eGFR 30-50 ml/min/1,73 m² pro dívky ve věku > 12 a < 18 let) a souběžného použití inhibitorů P-gp (např. cyklosporinu, dronedaronu, erythromycinu, ketokonazolu).

Do studie bylo randomizováno celkem 290 subjektů: 147 do skupiny s edoxabanem a 143 subjektů do kontrolní skupiny se standardní léčbou, z nichž 286 užilo alespoň jednu dávku studijního léku (mITT); 145 subjektů ve skupině s edoxabanem a 141 subjektů v kontrolní skupině. Přibližně polovinu všech subjektů tvořili muži (52,4 %) a většina léčených subjektů byli běloši (177 [61,9 %] subjektů). Průměrná tělesná hmotnost byla 45,35 kg a průměrný BMI byl 20,4 kg/m². Celkem 167 (58,4 %) subjektů spadalo do kohorty 12 let až < 18 let, 44 (15,4 %) subjektů do kohorty 6 let až < 12 let, 31 (10,8 %) subjektů do kohorty 2 roky až < 6 let, 28 (9,8 %) subjektů do kohorty 6 měsíců až < 2 roky a 16 (5,6 %) subjektů do kohorty 0 měsíců až < 6 měsíců. Celkem 28 (19,3 %) dětí ve skupině s edoxabanem a 31 (22,0 %) dětí v kontrolní skupině mělo v anamnéze novotvary. Typem indexové příhody byla DVT s nebo bez PE u 125 (86,2 %) ze 145 dětí ve skupině s edoxabanem a 121 (85,8 %) ze 141 dětí v kontrolní skupině, zatímco ve zbývajících případech, 20 (13,8 %) ve skupině s edoxabanem a 20 (14,2 %) v kontrolní skupině, se jednalo o PE bez DVT. DVT byly nejčastěji lokalizovány v dolních končetinách (50 (34,5 %) případů ve skupině s edoxabanem a 44 (31,2 %) případů v kontrolní skupině), horních končetinách (22 (15,2 %) vs. 24 (17,0 %)) a v mozkovém žilním splavu (27 (18,6 %) vs. 21 (14,9 %)).

Poměr rizik (HR) pro skupinu s edoxabanem oproti kontrolní skupině se standardní léčbou byl 1,01 (95% CI: 0,59 až 1,72). Horní hranice 95% CI (1,72) přesáhla předem definované rozpětí noninferiority 1,5, proto nebyla potvrzena noninferiorita edoxabanu oproti standardní léčbě (viz tabulka 13).

Tabulka 13: Hodnocení kompozitního primárního cílového parametru účinnosti - hlavní období léčby (soubor pro analýzu mITT)

	Edoxaban (N = 145)	Standardní léčba (N = 141)
Subjekty s příhodami (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Symptomatické rekurentní VTE (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
PE s nebo bez DVT (n, %)	0	1 (0,7)

	Edoxaban (N = 145)	Standardní léčba (N = 141)
Fatální PE (n, %)	0	0
Nonfatální PE (n, %)	0	1 (0,7)
Pouze DVT (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Fatální DVT (n, %)	0	0
Nonfatální DVT (n, %)	4 (2,8)	0
Úmrtí z neznámé příčiny, při níž nemohou být vyloučeny VTE (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Žádné změny nebo rozšíření trombotické zátěže zjištěné zobrazovacími metodami (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Poměr rizik ^a	1,01	-
Dvoustranný 95% CI pro poměr rizik	(0,59; 1,72)	-

CI = interval spolehlivosti; DVT = hluboká žilní trombóza; mITT = modifikovaný léčebný záměr; PE = plicní embolie; VTE = žilní tromboembolické příhody.

^a Poměr rizik edoxabanu oproti standardní léčbě.

Poznámka: Hodnocený kompozitní primární cílový parametr účinnosti zahrnuje symptomatické rekurentní VTE, úmrtí v důsledku VTE a žádnou změnu nebo rozšíření trombotické zátěže zjištěné zobrazovacími metodami.

Poznámka: Hlavní období léčby je definováno jako období od randomizace do návštěvy ve 3. měsíci + 3 dny.

Primárním cílovým parametrem bezpečnosti byla kombinace závažných a CRNM krvácivých příhod, které se vyskytly během hlavního období léčby (3 měsíce + 3 dny).

Výsledky analýzy bezpečnosti byly srovnatelné ve skupině s edoxabanem a v kontrolní skupině se standardní léčbou. Celkem u 3 (2,1 %) subjektů ve skupině s edoxabanem a u 5 (3,5 %) subjektů v kontrolní skupině došlo během hlavního období léčby a v průběhu léčby k alespoň 1 hodnocené potvrzené závažné a CRNM krvácivé příhodě [HR (95% CI): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Ve studii s 30 zdravými subjekty byly obě průměrné hodnoty AUC a C_{max} edoxabanu v dávce 60 mg podaného perorálně ve formě rozdrčené tablety smíchané s jablečným pyré nebo rozpuštěné ve vodě a podané nasogastrickou sondou bioekvivalentní s intaktní tabletou. Vzhledem k předvídatelnému, dávkově proporcionalnímu farmakokinetickému profilu edoxabanu, budou výsledky biologické dostupnosti z této studie zřejmě dobře aplikovatelné na menší dávky edoxabanu.

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

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

Zvláštní populace

Starší osoby

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

Porucha funkce ledvin

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

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

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

V tabulce 14 je uvedena anti-FXa aktivita edoxabanu dle kategorie CrCl pro každou indikaci.

Tabulka 14: Anti-FXa aktivita edoxabanu dle CrCl

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

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

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

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

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

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

Porucha funkce jater

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

Pohlaví

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

Etnický původ

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

Pediatrická populace

Farmakokinetika edoxabanu byla hodnocena u 208 pediatrických subjektů ve 3 klinických studiích (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE a studie PK/PD po jednorázovém podání) s použitím populačního farmakokinetického (*population pharmacokinetic*, PopPK) modelu. Do PopPK analýzy byly zahrnuty farmakokinetické údaje 141 pediatrických subjektů zařazených do studií Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE. Expozice edoxabanu u pediatrických subjektů se pohybovala v rozmezí expozic pozorovaných u dospělých pacientů, ale u dospívajících ve věku 12 let až < 18 let byla ve 20-30 % zjištěna snížená expozice ve srovnání s dospělými, kterým byly podávány tablety edoxabanu 60 mg. Ve studiích Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE byly pozorované geometrické průměry údolní expozice edoxabanu v pediatrické populaci 7,8 ng/ml u subjektů ve věku 0 až < 6 měsíců (N = 9), 8,6 ng/ml u subjektů ve věku 6 měsíců až < 2 roky (N = 19), 7,4 ng/ml u subjektů ve věku 2 až < 6 let (N = 36), 13,7 ng/ml u subjektů ve věku 6 až < 12 let (N = 38) a 10,8 ng/ml u subjektů ve věku 12 až < 18 let (N = 39).

Tělesná hmotnost

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

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

PT, INR, aPTT a anti-FXa aktivita u dospělých lineárně korelují s koncentrací edoxabanu. Lineární korelace byla pozorována také mezi aktivitou anti-FXa a plazmatickými koncentracemi edoxabanu u pediatrických pacientů ve věku od narození do 18 let. Celkově byly PK/PD vztahy u pediatrických pacientů ve věku od narození do 18 let a u dospělých pacientů s VTE podobné. Variabilita PD však vyvolala značnou nejistotu při posuzování tohoto vztahu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Reprodukční toxikologie

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

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

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

Edoxaban byl vylučován do mateřského mléka laktujících samic potkanů.

Posouzení rizika pro životní prostředí (*environmental risk assessment*, ERA)

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E421)
Předbobtnalý škrob
Krospovidon (E1202)
Hypromelosa (E463)
Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva

Hypromelosa (E464)
Makrogol (8000)
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)
Karnaubský vosk

Lixiana 15 mg potahované tablety

Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Lixiana 30 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E172)

Lixiana 60 mg potahované tablety

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lixiana 15 mg potahované tablety

PVC/Al blistry v krabičkách s 10 potahovanými tabletami.
PVC/Al perforované blistry s jednotlivými dávkami v krabičkách obsahujících 10 x 1 potahovanou tabletu.

Lixiana 30 mg potahované tablety

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

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

HDPE lahvičky s PP šroubovacím uzávěrem obsahující 90 potahovaných tablet.

Lixiana 60 mg potahované tablety

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

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

HDPE lahvičky s PP šroubovacím uzávěrem obsahující 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Lixiana 15 mg potahované tablety

EU/1/15/993/001, EU/1/15/993/016

Lixiana 30 mg potahované tablety

EU/1/15/993/002, EU/1/15/993/004-015, EU/1/15/993/029

Lixiana 60 mg potahované tablety

EU/1/15/993/003, EU/1/15/993/017-028, EU/1/15/993/030

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. června 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 24. února 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

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

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

• Plán řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

• Další opatření k minimalizaci rizik

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

Vzdělávací program je zaměřen na zmírnění rizika závažného krvácení u pacientů léčených přípravkem Lixiana zajištěním informovanosti předepisujícího lékaře o vhodném výběru pacientů, správném dávkování, stejně jako řízení rizika a poskytnutím poučení týkajícího se těchto bodů. Program je také zaměřen na zajištění toho, aby zdravotnickí pracovníci, kteří mají v úmyslu předepisovat přípravek Lixiana, věděli o výstražné kartě pacienta a o tom, že se má tato karta vydávat všem pacientům léčeným přípravkem Lixiana a revidovat.

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

- souhrn údajů o přípravku,
- příručka pro předepisující lékaře pro zdravotnické pracovníky,

- výstražná karta pacienta.

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

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

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

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO 15 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lixiana 15 mg potahované tablety
edoxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

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

10 potahovaných tablet
10 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lixiana 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR S 10 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PO 15 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lixiana 15 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**JEDNODÁVKOVÝ BLISTR S 10x1 POTAHOVANOU TABLETOU PO 15 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lixiana 15 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

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

Lixiana 30 mg potahované tablety
edoxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

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

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

EXP

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lixiana 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR S 10 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PO 30 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lixiana 30 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR SE 14 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PO 30 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lixiana 30 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**JEDNODÁVKOVÝ BLISTR S 10 x 1 POTAHOVANOU TABLETOU PO 30 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lixiana 30 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA A ŠTÍTEK HDPE LAHVIČKY PRO 30 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lixiana 30 mg potahované tablety
edoxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

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

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

EXP

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/993/029 90 potahovaných tablet (HDPE lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. (vztahuje se pouze na štítek lahvičky)

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

Lixiana 30 mg (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)
SN (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)
NN (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)

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

Lixiana 60 mg potahované tablety
edoxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

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

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

EXP

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lixiana 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR S 10 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PO 60 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lixiana 60 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR SE 14 POTAHOVANÝMI TABLETAMI PO 60 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lixiana 60 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**JEDNODÁVKOVÝ BLISTR S 10 x 1 POTAHOVANOU TABLETOU PO 60 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lixiana 60 mg potahované tablety
edoxabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA A ŠTÍTEK HDPE LAHVIČKY PRO 60 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lixiana 60 mg potahované tablety
edoxabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/993/030 90 potahovaných tablet (HDPE lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. (vztahuje se pouze na štítek lahvičky)

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

Lixiana 60 mg (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)
SN (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)
NN (vztahuje se pouze na vnější obal, nevztahuje se na štítek lahvičky)

VÝSTRAŽNÁ KARTA PACIENTA

VÝSTRAŽNÁ KARTA PACIENTA

Lixiana

potahované tablety
edoxabanum

Noste prosím tuto kartu stále u sebe.

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

INFORMACE O PACIENTOVI

Jméno pacienta:

Datum narození:

V naléhavém případě prosím kontaktujte:

Jméno:

Telefonní č.:

INFORMACE O LÉČBĚ

(Vyplní lékař)

Přípravek Lixiana byl předepsán v dávce: mg jednou denně

Léčba zahájena: / (mm/rr)

Krevní skupina:

Další léky/onemocnění:

INFORMACE O PŘEDEPISUJÍCÍM LÉKAŘI

Pro více informací nebo v naléhavém případě prosím kontaktujte:

Jméno lékaře:

Telefonní číslo, razítko praxe:

Podpis lékaře:

INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

- Přípravek Lixiana je perorální antikoagulancium, inhibitor faktoru Xa.
- Je-li nezbytné provést invazivní zákrok, má se užívání přípravku Lixiana přerušit alespoň 24 hodin před zákrokem a je nutné postupovat s náležitou opatrností.
- Přípravek Lixiana může zvýšit riziko krvácení. V případě klinicky významného krvácení okamžitě přerušte léčbu.

- Koagulační testy, např. mezinárodně normalizovaný poměr (INR), protrombinový čas (PT) nebo aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) nejsou vhodné k měření účinku přípravku Lixiana. Nicméně ke klinickému rozhodnutí může informačně přispět kalibrovaný test pro anti-faktor Xa.

Více informací je uvedeno v souhrnu údajů o přípravku.

Daiichi Sankyo [LOGO]

O VAŠÍ LÉČBĚ

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

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

KDY VYHLEDAT LÉKAŘSKOU POMOC

RIZIKO KRVÁCENÍ

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

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

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

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Lixiana 15 mg potahované tablety

Lixiana 30 mg potahované tablety

Lixiana 60 mg potahované tablety

edoxabanum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Lixiana a k čemu se používá

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

Přípravek Lixiana se u dospělých používá:

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

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

Neužívejte přípravek Lixiana

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

- jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Upozornění a opatření

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

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

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

Zvláštní opatření při použití přípravku Lixiana je zapotřebí,

- jestliže víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (poruchu imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), sdělte to svému lékaři, který rozhodne, zda bude nutné léčbu změnit.

Pokud musíte jít na operaci,

- je velmi důležité, abyste před operací a po ní užíval(a) přípravek Lixiana přesně v časech stanovených lékařem. Pokud je to možné, má se přípravek Lixiana přestat užívat nejpozději 24 hodin před operací. Váš lékař určí, kdy máte začít přípravek Lixiana znovu užívat. V naléhavých případech požádejte lékaře ohledně užívání přípravku Lixiana o radu.

Děti a dospívající

Přípravek Lixiana se nedoporučuje u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Lixiana

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

Pokud užíváte některý z následujících léků:

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

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, před užitím přípravku Lixiana informujte svého lékaře, protože tyto léky mohou zvýšit účinky přípravku Lixiana a možnost nežádoucího krvácení. Váš lékař rozhodne, zda máte být léčen(a) přípravkem Lixiana a zda máte být sledován(a).

Jestliže užíváte jakoukoli z následujících látek:

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

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

Těhotenství a kojení

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

3. Jak se přípravek Lixiana užívá

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

Kolik se užívá

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

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

Jak se tableta užívá

Tabletu polkněte a zapijte nejlépe vodou.

Přípravek Lixiana se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud je pro Vás obtížné spolknout tabletu vcelku, poraďte se s lékařem o jiných způsobech užití přípravku Lixiana. Tabletu lze rozdrtit nebo smíchat s vodou nebo jablečným pyré těsně před užitím. Pokud to bude nezbytné, může Vám lékař podat rozdrcenou tabletu přípravku Lixiana hadičkou zavedenou přes nos (nasogastrickou sondou) nebo hadičkou zavedenou do žaludku (výživovou gastrosondou).

Váš lékař může změnit vaši antikoagulační léčbu takto:

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

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

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

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

Změnou z parenterálních antikoagulancií (např. heparinu) na přípravek Lixiana
Přestaňte užívat antikoagulancium (např. heparin) a v době, kdy měla být podána další plánovaná dávka antikoagulancia, začněte užívat přípravek Lixiana.

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

Pokud v současnosti užíváte přípravek Lixiana v dávce 60 mg:

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

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

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

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

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

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

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

Pacienti podstupující kardioverzi

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

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

Okamžitě informujte svého lékaře, jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Lixiana. Jestliže jste užil(a) více přípravku Lixiana, než je doporučeno, může u Vás existovat zvýšené riziko krvácení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Lixiana

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Lixiana

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

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

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

Shrnutí možných nežádoucích účinků:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- bolest břicha
- abnormální jaterní testy
- krvácení z kůže nebo pod kůží
- anémie (nízké hladiny červených krvinek)
- krvácení z nosu
- krvácení z pochvy
- vyrážka
- krvácení do střeva
- krvácení z úst a/nebo krku
- krev v moči
- krvácení po zranění (vpichu)
- krvácení do žaludku
- závratě
- nevolnost
- bolest hlavy
- svědění

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- krvácení do očí
- krvácení z chirurgické rány po operaci
- krev ve slinách při kašli
- krvácení do mozku
- jiné typy krvácení
- snížený počet krevních destiček v krvi (což může ovlivnit srážlivost)
- alergická reakce
- kopřivka

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- krvácení do svalů
- krvácení do kloubů
- krvácení do břicha
- krvácení do srdce
- krvácení uvnitř lebky
- krvácení po chirurgickém zákroku
- alergický šok
- otok jakékoli části těla jako projev alergické reakce.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- krvácení do ledviny, někdy s přítomností krve v moči, což vede k neschopnosti ledvin správně pracovat (antikoagulancii indukovaná nefropatie).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení**

nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lixiana uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lixiana obsahuje

- Léčivou látkou je edoxabanum (jako edoxabani tosilas).

Lixiana 15 mg potahované tablety

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

Lixiana 30 mg potahované tablety

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

Lixiana 60 mg potahované tablety

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

- Dalšími složkami jsou:

Lixiana 15 mg potahované tablety

Jádro tablety: mannitol (E421), předbobtnalý škrob, krospovidon (E1202), hyprolasa (E463), magnesium-stearát (E470b).

Potahová vrstva: hypromelosa (E464), makrogol (8000), oxid titaničitý (E171), mastek (E553b), karnaubský vosk, červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172).

Lixiana 30 mg potahované tablety

Jádro tablety: mannitol (E421), předbobtnalý škrob, krospovidon (E1202), hyprolasa (E463), magnesium-stearát (E470b).

Potahová vrstva: hypromelosa (E464), makrogol (8000), oxid titaničitý (E171), mastek (E553b), karnaubský vosk, červený oxid železitý (E172).

Lixiana 60 mg potahované tablety

Jádro tablety: mannitol (E421), předbobtnalý škrob, krospovidon (E1202), hyprolasa (E463), magnesium-stearát (E470b).

Potahová vrstva: hypromelosa (E464), makrogol (8000), oxid titaničitý (E171), mastek (E553b), karnaubský vosk, žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Lixiana vypadá a co obsahuje toto balení

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

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

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

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

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Německo

Výrobce

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Německo

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

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Lietuva

UAB “SERVIER PHARMA”
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 233 010 300

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: +45 4484 6800

Malta

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Deutschland

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

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60

Ελλάδα

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

España

Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

Polska

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Tel: +351 21 4232010

România

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenija

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

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