

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lixiana 15 mg Filmtabletten  
Lixiana 30 mg Filmtabletten  
Lixiana 60 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Lixiana 15 mg-Filmtabletten

Jede 15 mg-Filmtablette enthält 15 mg Edoxaban (als Tosilat).

### Lixiana 30 mg-Filmtabletten

Jede 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Edoxaban (als Tosilat).

### Lixiana 60 mg-Filmtabletten

Jede 60 mg-Filmtablette enthält 60 mg Edoxaban (als Tosilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

### Lixiana 15 mg-Filmtabletten

Orangefarbene, runde Filmtabletten (6,7 mm Durchmesser) mit der Prägung „DSC L15“.

### Lixiana 30 mg-Filmtabletten

Rosafarbene, runde Filmtabletten (8,5 mm Durchmesser) mit der Prägung „DSC L30“.

### Lixiana 60 mg-Filmtabletten

Gelbe, runde Filmtabletten (10,5 mm Durchmesser) mit der Prägung „DSC L60“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Lixiana wird angewendet zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq 75$  Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

Lixiana wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien

Die empfohlene Dosis ist 60 mg Edoxaban einmal täglich.

Bei NVAf-Patienten sollte die Therapie mit Edoxaban langfristig fortgesetzt werden.

#### Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTE)

Nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulans über mindestens 5 Tage ist die empfohlene Dosis 60 mg Edoxaban einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1). Edoxaban und das initial angewendete parenterale Antikoagulans sollen nicht gleichzeitig gegeben werden.

Die Therapiedauer zur Behandlung der TVT und LE (venöse Thromboembolien, VTE)

Tabelle 1: Übersicht zur Dosierung bei NVAf und VTE (TVT und LE)

| Übersicht zur Dosierungsanleitung   |  |                               |
|---|--|-------------------------------|
| Empfohlene Dosis  |  | 60 mg Edoxaban einmal täglich |
| Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem oder mehreren der folgenden klinischen Faktoren: |  |                               |
| Eingeschränkte Nierenfunktion   | Mäßige oder schwere Einschränkung<br>(CrCl 15–50 ml/min) | 30 mg Edoxaban einmal täglich |
| Geringes Körpergewicht  | $\leq 60$ kg   |                               |
| P-gp-Inhibitoren  | Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol       |                               |

bzw. zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung hinsichtlich des Blutungsrisikos (siehe Abschnitt 4.4) individualisiert werden. Eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) sollte auf der Grundlage von transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) und eine längere Therapiedauer auf permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE basieren.

Zur Behandlung von NVAf und VTE beträgt die empfohlene Dosis 30 mg Edoxaban einmal täglich, wenn bei den behandelten Patienten einer oder mehrere der folgenden klinischen Faktoren vorliegen:

- Mäßig oder stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCl) 15–50 ml/min)
- Geringes Körpergewicht  $\leq 60$  kg
- Gleichzeitige Anwendung der folgenden P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren: Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol.

Siehe Tabelle 1

#### Vergessene Einnahme

Wenn die Einnahme einer Edoxaban-Dosis vergessen wurde, soll diese sofort nachgeholt werden; am nächsten Tag ist dann mit der einmal täglichen Einnahme wie empfohlen fortzufahren. Der Patient soll an einem Tag nicht die doppelte Menge der verschriebenen Dosis einnehmen, wenn eine Einnahme vergessen wurde.

#### Umstellung auf bzw. von Edoxaban

Eine kontinuierliche Therapie mit Antikoagulationen ist bei Patienten mit NVAf und VTE wichtig. In bestimmten Situationen kann eine Umstellung der Therapie mit Antikoagulationen angezeigt sein (Tabelle 2 auf Seite 2).

#### Spezielle Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Es ist keine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Edoxaban-Behandlung durch Berechnung der CrCl bewertet werden, um Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (d. h. CrCl  $< 15$  ml/min) auszuschließen und bei Patienten mit einer CrCl von 15–50 ml/min (30 mg einmal täglich) und bei Patienten mit einer CrCl  $> 50$  ml/min (60 mg einmal täglich) die richtige Edoxaban-Dosis anzuwenden und bei Patienten

mit erhöhter CrCl die richtige Entscheidung bezüglich der Anwendung von Edoxaban zu treffen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nierenfunktion sollte auch dann beurteilt werden, wenn vermutet wird, dass es während der Behandlung zu einer Veränderung der Nierenfunktion gekommen ist (z. B. Hypovolämie, Dehydration, und bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln).

Die während der klinischen Entwicklung von Edoxaban zur Bestimmung der Nierenfunktion (CrCl in ml/min) angewendete Methode war die Cockcroft-Gault-Methode. Die Formel lautet wie folgt:

- Für Kreatinin in  $\mu\text{mol/l}$ :  

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ bei Frauen})}{\text{Serumkreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$
- Für Kreatinin in mg/dl:  

$$\frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ bei Frauen})}{72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}}$$

Diese Methode wird für die Bestimmung der CrCl von Patienten vor und während der Edoxaban-Behandlung empfohlen.

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl  $> 50$ –80 ml/min) ist die empfohlene Dosis 60 mg Edoxaban einmal täglich.

Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 15–50 ml/min) ist die empfohlene Dosis 30 mg Edoxaban einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (TNI) (CrCl  $< 15$  ml/min) oder Dialysepatienten wird die Anwendung von Edoxaban nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Edoxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird Edoxaban nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist die empfohlene Dosis 60 mg Edoxaban einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2). Edoxaban sollte

Tabelle 2: Umstellung der Antikoagulationsbehandlung bei NVAF und VTE (TVT und LE)

| Umstellung auf Edoxaban  |                                 |  |
|--|---------------------------------|--|
| Von  | Auf                             | Empfehlung   |
| Vitamin-K-Antagonist (VKA)   | Edoxaban                        | VKA absetzen und mit Edoxaban beginnen, wenn die International Normalised Ratio (INR) $\leq 2,5$ beträgt.  |
| Orale Nicht-VKA-Antikoagulanzen<br>• Dabigatran<br>• Rivaroxaban<br>• Apixaban | Edoxaban                        | Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban absetzen und mit Edoxaban zum Zeitpunkt der nächsten Dosis des oralen Antikoagulans beginnen (siehe Abschnitt 5.1).  |
| Parenterale Antikoagulanzen  | Edoxaban                        | Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig angewendet werden.<br>Subkutanes Antikoagulans (d. h. niedermolekulares Heparin [NMH], Fondaparinux):<br>Subkutanes Antikoagulans absetzen und mit Edoxaban zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Dosis des subkutanen Antikoagulans beginnen.   |
|  |                                 | Intravenöses unfraktioniertes Heparin (UFH):<br>Infusion beenden und mit Edoxaban 4 Stunden später beginnen.   |
| Umstellung von Edoxaban  |                                 |  |
| Von  | Auf                             | Empfehlung   |
| Edoxaban   | VKA                             | <p>Während der Umstellung von Edoxaban auf den VKA besteht die Möglichkeit einer unzureichenden Antikoagulation. Während jeder Umstellung auf ein anderes Antikoagulans ist eine fortlaufend ausreichende Antikoagulation sicherzustellen.</p> <p><i>Orale Option:</i> Patienten, die derzeit mit 60 mg behandelt werden, nehmen Edoxaban 30 mg einmal täglich zusammen mit einer entsprechenden VKA-Dosis.</p> <p>Bei Patienten, die (wegen eines oder mehrerer der folgenden klinischen Faktoren: mäßige oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 15–50 ml/min), geringes Körpergewicht oder Anwendung zusammen mit bestimmten P-gp-Inhibitoren) derzeit mit einer Dosis von 30 mg behandelt werden, ist Edoxaban in einer Dosierung von 15 mg einmal täglich zusammen mit einer entsprechenden VKA-Dosis anzuwenden.</p> <p>Zur schnellen Erzielung eines stabilen INR-Wertes zwischen 2 und 3 sollten die Patienten keine Aufsättigungsdosis von VKA einnehmen. Es wird empfohlen, die Erhaltungsdosis des VKA bzw. eine frühere Einnahme eines VKA zu berücksichtigen, oder einen VKA-Behandlungsalgorithmus, der sich am INR-Wert orientiert, in Übereinstimmung mit der lokalen Vorgehensweise anzuwenden.</p> <p>Nach Erreichen eines INR-Wertes <math>\geq 2,0</math> sollte Edoxaban abgesetzt werden. Die meisten Patienten (85 %) sollten einen INR-Wert <math>\geq 2,0</math> innerhalb einer 14-tägigen gleichzeitigen Anwendung von Edoxaban und VKA erreichen. Es wird empfohlen, Edoxaban nach 14 Tagen abzusetzen und die Titration des VKA fortzusetzen, um einen INR-Wert zwischen 2 und 3 zu erreichen.</p> <p>Es wird empfohlen, während der ersten 14 Tage der gleichzeitigen Anwendung den INR-Wert mindestens 3 Mal zu messen, und zwar kurz vor der täglichen Einnahme von Edoxaban, um den Einfluss von Edoxaban auf die INR-Messungen zu minimieren. Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und VKA kann den INR-Wert nach der Einnahme von Edoxaban um bis zu 46 % erhöhen.</p> <p><i>Parenterale Option:</i> Edoxaban absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Edoxaban-Dosis ein parenterales Antikoagulans und einen VKA geben. Sobald ein stabiler INR-Wert von <math>\geq 2,0</math> erreicht ist, wird das parenterale Antikoagulans abgesetzt und mit dem VKA allein weiterbehandelt.</p> |
| Edoxaban   | Orale Nicht-VKA-Antikoagulanzen | Edoxaban absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Edoxaban-Dosis mit dem Nicht-VKA-Antikoagulans beginnen.   |
| Edoxaban   | Parenterale Antikoagulanzen     | Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig angewendet werden. Edoxaban absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Edoxaban-Dosis mit dem parenteralen Antikoagulans beginnen.   |

bei Patienten mit leichten bis mäßigen Einschränkungen der Leberfunktion mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit erhöhten Leberenzymen (Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST)  $> 2 \times$  oberer Normwert (ULN, Upper Limit of Normal)) oder einem Gesamtbilirubin-Wert  $\geq 1,5 \times$  ULN wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Edoxaban sollte in dieser Patientengruppe deshalb mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Vor Beginn einer Behandlung mit Edoxaban sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden.

**Körpergewicht**

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\leq 60$  kg ist die empfohlene Dosis 30 mg

Edoxaban einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

**Geschlecht**

Es ist keine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Gleichzeitige Anwendung von Lixiana und P-Glycoprotein (P-gp)-Inhibitoren**

Bei Patienten, die Lixiana und einen der P-gp-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin und Ketoconazol gleichzeitig einnehmen, ist die empfohlene Dosis 30 mg Lixiana einmal täglich (siehe Abschnitt 4.5). Bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron, Chinidin oder Verapamil ist keine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Lixiana zusammen mit anderen P-gp-Inhibitoren einschließlich HIV-Proteasehemmern wurde nicht untersucht.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen**

Die Behandlung mit Lixiana kann bei Patienten, die möglicherweise eine Kardioversion benötigen, begonnen oder fortgesetzt werden. Bei einer TEE-geleiteten Kardioversion (TEE: transösophageale Echokardiographie) bei Patienten, die nicht zuvor mit Antikoagulanzen behandelt wurden, muss mit der Behandlung mit Lixiana mindestens **2 Stunden** vor der Kardioversion begonnen werden, um eine adäquate Antikoagulation sicherzustellen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Kardioversion darf nicht später als



12 Stunden nach der Einnahme von Lixiana am Tag des Eingriffs durchgeführt werden. **Bei allen Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen:** Vor der Kardioversion muss bestätigt werden, dass der Patient Lixiana wie verordnet eingenommen hat. Bei Entscheidungen über Einleitung und Dauer der Behandlung sind die gängigen Leitlinien zur Antikoagulationstherapie bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, zu befolgen.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Edoxaban kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten, die keine ganzen Tabletten schlucken können, können Lixiana-Tabletten zerkleinert, mit Wasser oder Apfelsaft gemischt und dann sofort oral verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Alternativ können Lixiana-Tabletten zerkleinert, in einer kleinen Menge Wasser suspendiert und sofort durch eine nasogastrale Sonde verabreicht werden, die anschließend mit Wasser gespült werden sollte (siehe Abschnitt 5.2). Zerkleinerte Lixiana-Tabletten sind in Wasser und Apfelsaft bis zu 4 Stunden stabil.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante akute Blutung.

Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen.

Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein.

Nicht eingestellte schwere Hypertonie.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien, z. B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (LMWH) (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Edoxaban 15 mg als Monotherapie ist nicht angezeigt, da dies zu einer Wirksamkeitsbeeinträchtigung führen kann. Sie ist nur angezeigt während der Umstellung von einer Behandlung mit 30 mg Edoxaban (bei Patienten, bei denen einer oder mehrere klinische Faktoren für eine erhöhte Exposition vorliegen; siehe Tabelle 1) auf VKA in Verbindung mit einer angemessenen VKA-Dosis (siehe Tabelle 2, Abschnitt 4.2).

#### Blutungsrisiko

Edoxaban erhöht das Blutungsrisiko und kann schwerwiegende, unter Umständen tödlich verlaufende Blutungen hervorrufen. Wie bei anderen Antikoagulantien wird empfohlen, Edoxaban bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nur mit Vorsicht anzuwenden. Bei schweren Blutungen sollte die Anwendung von Edoxaban abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten, gastrointestinale, urogenitale) und Anämie während der Langzeitbehandlung unter Edoxaban im Vergleich zu einer Therapie mit VKA häufiger beobachtet. Deshalb könnte zusätzlich zur angemessenen klinischen Überwachung eine Laboruntersuchung des Hämoglobins/Hämatokrits zur Erkennung okkultur Blutungen von Nutzen sein, wenn dieses für angemessen gehalten wird.

Einzelne Subgruppen von Patienten, die nachstehend näher beschrieben werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Diese Patienten müssen nach Behandlungsbeginn sorgfältig auf Anzeichen und Symptome für Blutungskomplikationen und Anämien überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei jedem ungeklärten Hämoglobin- oder Blutdruckabfall sollte nach einer Blutungsquelle gesucht werden.

Die gerinnungshemmende Wirkung von Edoxaban kann mit Standard-Labortests nicht zuverlässig kontrolliert werden. Ein spezifisches Antidot zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban ist nicht verfügbar (siehe Abschnitt 4.9).

Hämodialyse leistet keinen nennenswerten Beitrag zur Clearance von Edoxaban (siehe Abschnitt 5.2).

#### Ältere Patienten

Aufgrund eines potenziell höheren Blutungsrisikos sollte die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und Acetylsalicylsäure (ASS) bei älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Fläche unter der Kurve der Plasmakonzentration (AUC) war bei Personen mit leichter (CrCl >50–80 ml/min), mäßiger (CrCl 30–50 ml/min) und schwerer (CrCl <30 ml/min, aber noch nicht dialysepflichtiger) Einschränkung der Nierenfunktion gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion um 32 %, 74 % bzw. 72 % erhöht (Angaben zur Dosisreduktion siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten wird Lixiana nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Nierenfunktion bei NVA

Für Edoxaban wurde im Vergleich zu gut eingestelltem Warfarin ein Trend zu einer Wirksamkeitsabnahme mit ansteigender CrCl beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 zu ENGAGE AF-TIMI 48 und zusätzlichen Daten aus E314 und ETNA-AF). Edoxaban sollte bei Patienten mit NVAF und hoher CrCl nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos angewendet werden.

Bestimmung der Nierenfunktion: Die CrCl sollte zu Beginn der Behandlung bei allen Patienten überwacht werden und die Überwachung sollte auch danach fortgesetzt werden, wenn es klinisch angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird Edoxaban nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Edoxaban mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST >2 × ULN) oder einem Gesamtbilirubin-Wert ≥ 1,5 × ULN wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Edoxaban sollte in dieser Patientengruppe deshalb mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Vor Beginn einer Behandlung mit Edoxaban sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Für Patienten, die länger als ein Jahr mit Edoxaban behandelt werden, wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion empfohlen.

#### Absetzen wegen eines chirurgischen oder sonstigen Eingriffs

Wenn die Antikoagulation zur Reduktion des Blutungsrisikos bei einem chirurgischen oder sonstigen Eingriff vorübergehend abgesetzt werden muss, dann ist Edoxaban so bald wie möglich und vorzugsweise mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abzusetzen.

Bei der Entscheidung, ob ein Eingriff bis 24 Stunden nach der letzten Dosis von Edoxaban verschoben werden sollte, ist das erhöhte Blutungsrisiko gegen die Dringlichkeit des Eingriffs abzuwägen. Nach dem chirurgischen oder sonstigen Eingriff ist die Behandlung mit Edoxaban wiederaufzunehmen, sobald eine entsprechende Hämostase erreicht ist, wobei zu beachten ist, dass die gerinnungshemmende therapeutische Wirkung von Edoxaban innerhalb von 1–2 Stunden einsetzt. Wenn während oder nach dem chirurgischen Eingriff eine orale medikamentöse Therapie nicht möglich ist, dann ist die Anwendung eines parenteralen Antikoagulans in Betracht zu ziehen und anschließend auf die orale Therapie mit Edoxaban einmal täglich umzustellen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, kann

das Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören ASS, Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten, andere antithrombotische Substanzen, Fibrinolytika, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und chronisch angewendete nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) (siehe Abschnitt 4.5).

#### Prothetische Herzklappen und mäßig schwere bis schwere Mitralklappenstenose

Die Anwendung von Edoxaban bei Patienten mit mechanischen Herzklappen, bei Patienten während der ersten 3 Monate nach Implantation einer bioprothetischen Herzklappe mit oder ohne Vorhofflimmern, oder bei Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Mitralklappenstenose wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Edoxaban bei diesen Patienten nicht empfohlen.

#### Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten mit Bedarf für eine Thrombolyse oder Lungenemboliekтомie

Die Anwendung von Edoxaban als Alternative zu UFH bei Patienten mit Lungenembolie, bei denen eine hämodynamische Instabilität vorliegt oder bei denen u. U. eine Thrombolyse oder Lungenemboliekтомie durchgeführt wird, ist nicht empfehlenswert, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban in diesen klinischen Situationen nicht erwiesen ist.

#### Patienten mit akuten Krebserkrankungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban in der Behandlung und/oder Prophylaxe von VTE bei Patienten mit akuten Krebserkrankungen sind nicht erwiesen.

#### Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom

Direkt wirkende orale Antikoagulantien, einschließlich Edoxaban, werden nicht für Patienten mit einer Thrombose in der Krankheitsgeschichte, bei denen ein Antiphospholipid-Syndrom diagnostiziert wurde, empfohlen. Insbesondere bei dreifach positiven Patienten (für Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein I-Antikörper) könnte eine Behandlung mit direkt wirkenden oralen Koagulantien im Vergleich mit einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie mit einer erhöhten Rate rezidivierender thrombotischer Ereignisse verbunden sein.

#### Gerinnungsparameter

Obwohl die Behandlung mit Edoxaban keine Routinekontrolle erfordert, kann seine Wirkung auf die Gerinnungshemmung mithilfe eines kalibrierten quantitativen Anti-Faktor-Xa (Anti-FXa)-Tests bestimmt werden, wodurch in besonderen Situationen, z. B. Überdosierung und Notoperationen, informierte klinische Entscheidungen getroffen werden können (siehe auch Abschnitt 5.2).

Edoxaban bewirkt infolge der Faktor Xa (FXa)-Hemmung eine Verlängerung/Erhöhung von Standard-Gerinnungswerten wie der Prothrombinzeit (PT), des INR-Werts und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Die bei der erwarteten therapeutischen Dosierung zu beobachtenden Veränderungen dieser Gerinnungswerte sind

jedoch geringfügig, weisen eine hohe Variabilität auf und sind bei der Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban nicht hilfreich.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Edoxaban wird vorwiegend im oberen Gastrointestinaltrakt (GIT) resorbiert. Somit besteht bei Arzneimitteln oder Krankheitszuständen, welche die Magenentleerung beschleunigen und die Darmmotilität steigern, die Möglichkeit einer verringerten Wirkstofffreisetzung und Resorption von Edoxaban.

##### P-gp-Inhibitoren

Edoxaban ist ein Substrat des Efflux-Transporters P-gp. In pharmakokinetischen (PK) Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban mit den P-gp-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Chinidin oder Verapamil zu erhöhten Edoxaban-Plasmakonzentrationen. Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol erfordert eine Dosisreduktion auf 30 mg einmal täglich. Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und Chinidin, Verapamil oder Amiodaron erfordert nach den klinischen Daten keine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Edoxaban zusammen mit anderen P-gp-Inhibitoren einschließlich Proteasehemmern zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immunschwächevirus (HIV) wurde nicht untersucht.

Edoxaban 30 mg einmal täglich muss während der gleichzeitigen Anwendung mit den folgenden P-gp-Inhibitoren gegeben werden:

- **Ciclosporin:** Die gleichzeitige Anwendung einer Einmalgabe von Ciclosporin 500 mg und einer Einmalgabe von Edoxaban 60 mg führte zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und der maximalen Serumkonzentration ( $C_{max}$ ) um 73 % bzw. 74 %.
- **Dronedaron:** Unter Dronedaron 400 mg zweimal täglich über 7 Tage kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 5 zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und  $-C_{max}$  um 85 % bzw. 46 %.
- **Erythromycin:** Unter Erythromycin 500 mg viermal täglich über 8 Tage kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 7 zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und  $-C_{max}$  um 85 % bzw. 68 %.
- **Ketoconazol:** Unter Ketoconazol 400 mg einmal täglich über 7 Tage kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 4 zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und  $-C_{max}$  um 87 % bzw. 89 %.

Edoxaban 60 mg einmal täglich wird während der gleichzeitigen Anwendung mit den folgenden P-gp-Inhibitoren empfohlen:

- **Chinidin:** Unter Chinidin 300 mg einmal täglich an den Tagen 1 und 4 und dreimal täglich an den Tagen 2 und 3 kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 3 zu einem An-

stieg der Edoxaban-AUC über 24 Stunden um 77 % und der Edoxaban- $C_{max}$  um 85 %.

- **Verapamil:** Unter Verapamil 240 mg einmal täglich über 11 Tage kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 10 zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und  $-C_{max}$  um jeweils etwa 53 %.
- **Amiodaron:** Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron in einer Dosierung von 400 mg einmal täglich und Edoxaban in einer Dosierung von 60 mg einmal täglich führte zu einer Zunahme der AUC um 40 % und der  $C_{max}$  um 66 %. Dies wurde nicht als klinisch signifikant betrachtet. In der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 bei NVAf waren die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Studienteilnehmern mit und ohne Amiodaron-Komedikation vergleichbar.
- **Clarithromycin:** Unter Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) über 10 Tage kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 9 zu einem Anstieg der AUC und  $C_{max}$  von Edoxaban um etwa 53 % bzw. 27 %.

##### P-gp-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Edoxaban mit dem P-gp-Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme des mittleren AUC-Wertes von Edoxaban und einer Verkürzung der Halbwertszeit und damit möglicherweise zu einer verminderten pharmakodynamischen Wirkung. Die gleichzeitige Gabe von Edoxaban und anderen P-gp-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann die Plasmakonzentration von Edoxaban senken. Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit P-gp-Induktoren sollte Edoxaban mit Vorsicht angewandt werden.

##### P-gp-Substrate

**Digoxin:** Unter Edoxaban 60 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 14 kam es bei gleichzeitiger wiederholter täglicher Gabe von Digoxin 0,25 mg zweimal täglich (Tage 8 und 9) bzw. 0,25 mg einmal täglich (Tage 10 bis 14) zu einem Anstieg der Edoxaban- $C_{max}$  um 17 %, ohne nennenswerten Einfluss auf AUC oder renale Clearance im Steady State. Als der Einfluss von Edoxaban auf die Digoxin-PK ebenfalls untersucht wurde, fand sich ein Anstieg der  $C_{max}$  von Digoxin um etwa 28 % und der AUC um 7 %. Dies wurde nicht als klinisch relevant eingestuft. Bei Anwendung von Edoxaban zusammen mit Digoxin ist keine Dosisänderung erforderlich.

##### Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR und SSRI/SNRI

**Antikoagulantien:** Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und anderen Antikoagulantien ist wegen des erhöhten Blutungsrisikos kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**ASS:** Die gleichzeitige Gabe von ASS (100 mg oder 325 mg) und Edoxaban führte im Vergleich zur alleinigen Gabe des jeweiligen Arzneimittels zu einer Verlängerung der Blutungszeit. Die gleichzeitige Gabe von hochdosierter ASS (325 mg) führte zu einem Anstieg der Edoxaban- $C_{max}$  und -AUC im

Steady State um 35 % bzw. 32 %. Die gleichzeitige chronische Anwendung von hochdosierter ASS (325 mg) und Edoxaban wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von ASS in Dosen über 100 mg sollte nur unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

In klinischen Studien war die gleichzeitige Anwendung von ASS (niedrige Dosierung ≤100 mg/Tag), anderen Thrombozytenaggregationshemmern und Thienopyridinen erlaubt und führte im Vergleich zu Patienten ohne eine solche Komedikation zu einem etwa 2-fachen Anstieg schwerer Blutungen; allerdings war dieser Anstieg in der Edoxaban- und Warfarin-Gruppe vergleichbar (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von niedrig dosierter ASS (≤100 mg) hatte weder nach Einmalgabe noch im Steady State einen Einfluss auf die Edoxaban-Spitzen- oder -Gesamtexposition.

Edoxaban kann zusammen mit niedrig dosierter ASS (≤100 mg/Tag) angewendet werden.

**Thrombozytenaggregationshemmer:** In der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 war die gleichzeitige Anwendung von Thienopyridinen (z. B. Clopidogrel) als Monotherapie erlaubt und führte vermehrt zu klinisch relevanten Blutungen; allerdings war das Blutungsrisiko unter Edoxaban geringer als unter Warfarin (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Anwendung von Edoxaban zusammen mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie oder mit Fibrinolytika liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor.

**NSAR:** Die gleichzeitige Gabe von Naproxen und Edoxaban führte im Vergleich zur alleinigen Gabe des jeweiligen Arzneimittels zu einer Verlängerung der Blutungszeit. Naproxen hatte keinen Einfluss auf die C<sub>max</sub> und AUC von Edoxaban. In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von NSAR vermehrt zu klinisch relevanten Blutungen. Die langfristige Anwendung von NSAR zusammen mit Edoxaban wird nicht empfohlen.

**SSRI/SNRI:** Wie bei anderen Antikoagulanzen ist es möglich, dass bei einer gleichzeitigen Anwendung von SSRI oder SNRI aufgrund deren berichteter Wirkung auf die Thrombozyten ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Einfluss von Edoxaban auf andere Arzneimittel

Edoxaban bewirkte einen Anstieg der C<sub>max</sub> von gleichzeitig angewendetem Digoxin um 28 %; die AUC blieb jedoch unbeeinflusst. Edoxaban hatte keinen Einfluss auf die C<sub>max</sub> und AUC von Chinidin.

Edoxaban bewirkte eine Abnahme der C<sub>max</sub> und AUC von gleichzeitig angewendetem Verapamil um 14 % bzw. 16 %.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vermeiden, während der Behandlung mit Edoxaban schwanger zu werden.

Schwangerschaft

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban bei Schwangeren sind nicht erwie-

sen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der möglichen Reproduktionstoxizität und des intrinsischen Blutungsrisikos sowie aufgrund von Hinweisen auf eine Plazentagängigkeit von Edoxaban ist Lixiana während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban bei stillenden Frauen sind nicht erwiesen. An Tieren erhobene Daten weisen darauf hin, dass Edoxaban in die Muttermilch übergeht. Daher ist Lixiana während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll/die Behandlung zu unterbrechen ist.

Fertilität

Es liegen keine speziellen Studien mit Edoxaban zur Untersuchung der Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen vor. In einer Studie zur Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurden keine Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Lixiana hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Edoxaban basiert auf zwei Phase-3-Studien (21.105 Patienten mit NVAf und 8.292 Patienten mit VTE (TVT und LE)) und auf Erfahrungen nach der Markteinführung.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Edoxaban-Behandlung sind Epistaxis (7,7 %), Hämaturie (6,9 %) und Anämie (5,3 %).

Blutungen können an jeder Körperstelle auftreten und schwer und sogar tödlich verlaufen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen aus den beiden zulassungsrelevanten Phase-3-Studien an Patienten mit VTE und NVAf für beide Indikationen gepoolt aufgelistet, zu-

**Tabelle 3: Auflistung der Nebenwirkungen in den Anwendungsgebieten NVAf und VTE**

| Systemorganklasse   | Häufigkeit   |
|---|--------------|
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>               |              |
| Anämie  | Häufig       |
| Thrombozytopenie  | Gelegentlich |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                              |              |
| Überempfindlichkeit   | Gelegentlich |
| Anaphylaktischer Schock   | Selten       |
| Allergisches Ödem   | Selten       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             |              |
| Schwindelgefühl   | Häufig       |
| Kopfschmerzen   | Häufig       |
| Intrakranielle Blutung (ICH)                                      | Gelegentlich |
| Subarachnoidalblutung   | Selten       |
| <b>Augenerkrankungen</b>  |              |
| Blutung der Konjunktiva/Sklera                                    | Gelegentlich |
| Intraokulare Blutung  | Gelegentlich |
| <b>Herzkrankungen</b>   |              |
| Perikarderguss hämorrhagisch                                      | Selten       |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>  |              |
| Sonstige Blutung  | Gelegentlich |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |              |
| Epistaxis   | Häufig       |
| Hämoptye  | Gelegentlich |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    |              |
| Abdominalschmerzen  | Häufig       |
| Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt                          | Häufig       |
| Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt                           | Häufig       |
| Mund-/Pharynxblutung  | Häufig       |
| Übelkeit  | Häufig       |
| Retroperitoneale Blutung  | Selten       |

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 3

| Systemorganklasse   | Häufigkeit    |
|---|---------------|
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                      |               |
| Erhöhte Bilirubinwerte im Blut  | Häufig        |
| Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase   | Häufig        |
| Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut                                    | Gelegentlich  |
| Erhöhte Transaminasen   | Gelegentlich  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                 |               |
| Kutane Weichteilgewebsblutung   | Häufig        |
| Ausschlag   | Häufig        |
| Juckreiz  | Häufig        |
| Nesselfieber  | Gelegentlich  |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>             |               |
| Intramuskuläre Blutung (kein Kompartmentsyndrom)                          | Selten        |
| Intraartikuläre Blutung   | Selten        |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                               |               |
| Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutungsquelle                         | Häufig        |
| Antikoagulanzen-assoziierte Nephropathie                                  | Nicht bekannt |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>              |               |
| Vaginale Blutung <sup>1</sup>   | Häufig        |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       |               |
| Blutung an der Punktionsstelle  | Häufig        |
| <b>Untersuchungen</b>   |               |
| Leberfunktionstest anomal   | Häufig        |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |               |
| Blutung am Operationssitus  | Gelegentlich  |
| Subdurale Blutung   | Selten        |
| Eingriffsbedingte Hämorrhagie   | Selten        |

<sup>1</sup> Die Melderaten basieren auf den Teilnehmerinnen der klinischen Studien. Über vaginale Blutungen wurde bei Frauen unter 50 Jahren häufig, bei Frauen über 50 Jahren gelegentlich berichtet.

sammen mit den Nebenwirkungen, die im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung festgestellt wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit gemäß folgender Konvention klassifiziert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten <1/10.000 und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

**Hämorrhagische Anämie**

Aufgrund der pharmakologischen Wirkungsweise kann die Anwendung von Edoxaban mit einem erhöhten Risiko für okkulte oder manifeste Blutungen aus jedem Gewebe oder Organ verbunden sein, die zu posthämorrhagischer Anämie führen können. Anzeichen, Symptome und Schwere (einschließlich eines tödlichen Verlaufs) variieren je nach Lokalisation und Grad oder Ausmaß der Blutung und/oder der Anämie (siehe Abschnitt 4.9). In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten, gastrointestinale, urogenitale) und Anämie während der Langzeitbehandlung unter Edoxaban häufiger beobachtet

als unter VKA Behandlung. Deshalb könnte zusätzlich zur angemessenen klinischen Überwachung eine Laboruntersuchung des Hämoglobins/Hämatokrits zur Erkennung okkulter Blutungen von Nutzen sein, wenn dieses für angemessen gehalten wird. Das Blutungsrisiko kann bei bestimmten Patientengruppen erhöht sein, wie z.B. bei Patienten mit nicht eingestellter, schwerer arterieller Hypertonie und/oder bei Patienten mit gleichzeitiger die Hämostase beeinflussender Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die Menstruationsblutung kann an Intensität und/oder Dauer zunehmen. Blutungskomplikationen können sich als Schwächegefühl, Blässe, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen oder unerklärliche Schwellung sowie Dyspnoe und unerklärlicher Schock zeigen. Bekannte Komplikationen infolge schwerer Blutungen, wie ein Kompartmentsyndrom und Nierenversagen aufgrund einer Hypoperfusion oder Antikoagulanzen-assoziierten Nephropathie, wurden unter Edoxaban berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzen die Möglichkeit einer Blutung in Betracht gezogen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung mit Edoxaban kann zu Blutungen führen. Die Erfahrungen mit Überdosierungen sind sehr begrenzt.

Ein spezifisches Antidot, das der pharmakodynamischen Wirkung von Edoxaban entgegenwirkt, ist nicht verfügbar.

Zur Verminderung der Resorption kann bei einer Edoxaban-Überdosierung der frühzeitige Einsatz von Aktivkohle erwogen werden. Diese Empfehlung basiert auf der Standardbehandlung von Arzneimittel-Überdosierungen und den für ähnliche Substanzen zur Verfügung stehenden Daten, da der Einsatz von Aktivkohle zur Verminderung der Resorption von Edoxaban in den klinischen Studien zu Edoxaban nicht spezifisch untersucht wurde.

Maßnahmen bei Blutungen

Sollte es bei einem mit Edoxaban behandelten Patienten zu einer Blutungskomplikation kommen, dann sollte die nächste Einnahme von Edoxaban verschoben oder die Behandlung ggf. abgesetzt werden. Edoxaban hat eine Halbwertszeit von etwa 10 bis 14 Stunden (siehe Abschnitt 5.2). Die Maßnahmen sollten individuell an den Schweregrad und den Blutungsort angepasst werden. Eine angemessene symptomatische Behandlung, wie zum Beispiel mechanische Kompression (z. B. bei schwerer Epistaxis), chirurgische Hämostase mit entsprechenden Blutstillungsmaßnahmen, Flüssigkeitssubstitution und Kreislaufunterstützung, Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrat oder gefrorenes Frischplasma, je nachdem, ob mit der Blutung eine Anämie oder Koagulopathie einhergeht) oder Thrombozytenkonzentrate, könnte bei Bedarf angewendet werden.

Bei lebensbedrohlichen Blutungen, die mit Maßnahmen, wie z. B. Transfusion oder Hämostase nicht beherrscht werden können, kann die Gabe eines Prothrombinkomplex-Konzentrates (PPSB) in einer Dosierung von 50 I.E./kg die Wirkungen von Edoxaban 30 Minuten nach Ende der Infusion aufheben.

Auch die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa (r-FVIIa) ist zu erwägen. Es liegen jedoch nur begrenzte klinische Erfahrungen mit dem Einsatz dieses Präparats bei mit Edoxaban behandelten Patienten vor.

Bei schweren Blutungen ist gegebenenfalls (sofern vorhanden) ein Gerinnungsspezialist konsiliarisch hinzuzuziehen.

Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die gerinnungshemmende Aktivität von Edoxaban beeinflussen.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Antifibrinolytika (Tranexam-

säure, Aminocapronsäure) bei Patienten vor, die mit Edoxaban behandelt wurden. Es gibt weder eine wissenschaftliche Begründung für einen Nutzen von, noch Erfahrungen mit der Gabe systemischer Hämostatika (Desmopressin, Aprotinin) bei Patienten, die mit Edoxaban behandelt wurden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Edoxaban dialysierbar ist.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, direkte Faktor Xa-Inhibitoren; ATC-Code: B01AF03

#### Wirkmechanismus

Edoxaban ist ein hoch selektiver, direkter und reversibler Inhibitor von FXa, der Serinprotease in der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade. Edoxaban hemmt den freien FXa und die Prothrombinase-Aktivität. Die FXa-Hemmung in der Gerinnungskaskade vermindert die Thrombinbildung, verlängert die Gerinnungszeit und vermindert das Risiko einer Thrombusbildung.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Edoxaban bewirkt ein rasches Einsetzen der pharmakodynamischen Wirkungen innerhalb von 1–2 Stunden; dies entspricht dem Zeitpunkt der maximalen Edoxaban-Exposition ( $C_{max}$ ). Die mithilfe des Anti-FXa-Tests gemessenen pharmakodynamischen Wirkungen sind vorhersagbar und korrelieren mit der Edoxaban-Dosis und -Konzentration. Infolge der FXa-Hemmung verlängert Edoxaban auch die Gerinnungszeit in Tests wie der Bestimmung der PT und der aPTT. Bei der therapeutischen Dosierung ist zwar damit zu rechnen, dass Veränderungen dieser Gerinnungswerte zu beobachten sind, doch sind diese Veränderungen geringfügig, weisen eine hohe Variabilität auf und sind bei der Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban nicht hilfreich.

#### Auswirkungen auf Gerinnungsmarker bei der Umstellung von Rivaroxaban, Dabigatran oder Apixaban auf Edoxaban

In klinisch-pharmakologischen Studien erhielten gesunde Probanden Rivaroxaban 20 mg einmal täglich, Dabigatran 150 mg zweimal täglich oder Apixaban 5 mg zweimal täglich, gefolgt von einer Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 4. Die Auswirkungen auf die PT und weitere Biomarker der Gerinnung (z. B. Anti-FXa-Aktivität, aPTT) wurden gemessen. Nach der Umstellung auf Edoxaban an Tag 4 entsprach der PT-Wert dem an Tag 3 unter Rivaroxaban bzw. Apixaban gemessenen. Für Dabigatran wurde nach Edoxaban-Gabe bei vorausgegangener Behandlung mit Dabigatran eine höhere aPTT-Aktivität beobachtet als nach Behandlung mit Edoxaban allein. Dies wird auf den Carry-over-Effekt der Dabigatran-Behandlung zurückgeführt, führte jedoch nicht zu einer verlängerten Blutungszeit.

Auf Basis dieser Daten kann die erste Edoxaban-Gabe bei Umstellung von diesen Antikoagulantien auf Edoxaban zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Dosis

des bisherigen Antikoagulans erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien

Das klinische Entwicklungsprogramm für Edoxaban bei Vorhofflimmern war darauf ausgelegt, die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosisstufen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin bei der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit NVAF und mäßigem bis hohem Risiko für Schlaganfälle und systemische embolische Ereignisse (SEE) nachzuweisen.

In der zulassungsrelevanten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 (einer ereignisgesteuerten, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie der Phase 3 im Double-Dummy-Design) wurden 21.105 Patienten mit einem mittleren CHADS<sub>2</sub>-Score von 2,8 für kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq$  75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall, in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert: Edoxaban 30 mg einmal täglich, Edoxaban 60 mg einmal täglich oder Warfarin. In beiden Edoxaban-Behandlungsgruppen wurde die Dosis für Patienten halbiert, bei denen einer oder mehrere der folgenden klinischen Faktoren vorlagen: mäßige Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min), geringes Körpergewicht ( $\leq$  60 kg) oder gleichzeitige Anwendung bestimmter P-gp-Inhibitoren (Verapamil, Chinidin, Dronedaron).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der kombinierte Endpunkt bestehend aus Schlaganfall und SEE. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehörten: kombinierter Endpunkt bestehend aus Schlaganfall, SEE und kardiovaskulärer (KV) Mortalität; bedeutendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event = MACE), ein kombinierter Endpunkt bestehend aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt (MI), nicht-tödlichem Schlaganfall, nicht-tödlichem SEE und Tod infolge von KV Ursachen oder Blutungen; kombinierter Endpunkt bestehend aus Schlaganfall, SEE und Gesamtmortalität.

Die mediane Dauer der Arzneimittel-Exposition lag sowohl in der Edoxaban 60 mg- als auch in der Edoxaban 30 mg-Behandlungsgruppe bei 2,5 Jahren. Der mediane Beobachtungszeitraum im Rahmen der Studie lag sowohl in der Edoxaban 60 mg- als auch in der Edoxaban 30 mg-Behandlungsgruppe bei 2,8 Jahren. Die mediane Exposition in Patientenjahren betrug in der 60 mg-Behandlungsgruppe 15.471 und in der 30 mg-Behandlungsgruppe 15.840; der mediane Beobachtungszeitraum in Patientenjahren betrug in der 60 mg-Behandlungsgruppe 19.191 und in der 30 mg-Behandlungsgruppe 19.216.

In der Warfarin-Gruppe lag die mediane TTR (Time in Therapeutic Range = Zeit im therapeutischen Bereich, INR 2,0 bis 3,0) bei 68,4 %.

Die Hauptwirksamkeitsanalyse war darauf ausgerichtet, die Nichtunterlegenheit von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin beim ersten während der Behandlung oder inner-

halb von 3 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis aufgetretenen Schlaganfall oder SEE im modifizierten Intention-To-Treat (mITT)-Kollektiv zu zeigen. Die Dosis von 60 mg Edoxaban war Warfarin im Hinblick auf den primären Wirksamkeitsendpunkt Schlaganfall oder SEE nicht unterlegen (die Obergrenze des 97,5 %-KI des Hazard Ratio (HR) lag unterhalb der vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsmarge von 1,38) (Tabelle 4 auf Seite 8).

Im Gesamtstudienzeitraum kam es im ITT-Kollektiv (dem Überlegenheit zeigenden Analyseset) bei 296 Patienten in der Edoxaban 60 mg-Behandlungsgruppe (1,57 % pro Jahr) und bei 337 Patienten in der Warfarin-Gruppe (1,80 % pro Jahr) zu einem adjudizierten Schlaganfall oder SEE. Beim Vergleich mit den mit Warfarin behandelten Patienten betrug die HR in der Edoxaban 60 mg-Behandlungsgruppe 0,87 (99 % KI: 0,71, 1,07,  $p = 0,08$  für Überlegenheit).

In Subgruppenanalysen ergab sich für Patienten in der 60 mg-Behandlungsgruppe, deren Dosis in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 (wegen eines Körpergewichts von  $\leq$  60 kg, einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion oder der gleichzeitigen Anwendung von P-gp-Inhibitoren) auf 30 mg reduziert wurde, eine Ereignisrate von 2,29 % pro Jahr für den primären Endpunkt gegenüber einer Ereignisrate von 2,66 % pro Jahr bei den entsprechenden Studienteilnehmern in der Warfarin-Gruppe [HR (95 %-KI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in vorab festgelegten wichtigen Subgruppen (jeweils ggf. mit Dosisreduktion), darunter die nach den Kriterien Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Nierenfunktionsstatus, vorausgegangener Schlaganfall/vorausgegangene TIA, Diabetes und P-gp-Inhibitoren definierten, entsprachen generell den für den primären Wirksamkeitsendpunkt im Gesamtkollektiv der Studie erhaltenen Ergebnissen.

Die HR (Edoxaban 60 mg vs. Warfarin) für den primären Endpunkt in den Prüfzentren mit einer geringeren Durchschnittszeit des INR-Wertes im therapeutischen Bereich (INR TTR) betrug für Warfarin 0,73–0,80 für die drei niedrigsten Quartile (INR TTR  $\leq$  57,7 % bis  $\leq$  73,9 %). In den Prüfzentren mit der am besten eingestellten Warfarin-Therapie (viertes Quartil mit mehr als 73,9 % der INR-Werte im therapeutischen Bereich) betrug dieser Wert 1,07.

Es bestand eine statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen der Wirkung von Edoxaban und der von Warfarin auf das Behandlungsergebnis der Hauptstudie (Schlaganfall/SEE) und die Nierenfunktion ( $p$ -Wert 0,0042; mITT, Gesamtzeitraum der Studie).

Tabelle 5 auf Seite 8 zeigt ischämische Schlaganfälle/SEE nach CrCl-Kategorie bei NVAF-Patienten in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48. In beiden Behandlungsgruppen sinkt die Ereignisrate mit zunehmender CrCl.

Innerhalb der Nierenfunktions-Subgruppen waren die sekundären Wirksamkeitsendpunkte konsistent mit denen für den primären Endpunkt.

**Tabelle 4: Schlaganfälle und systemische embolische Ereignisse (SEE) in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 – mITT, On-Treatment**

| Primärer Endpunkt                                 | Edoxaban 60 mg (reduzierte Dosis 30 mg) (N = 7.012) | Warfarin (N = 7.012) |
|---|---|----------------------|
| <b>Erster Schlaganfall/erstes SEE<sup>a</sup></b> |   |                      |
| n   | 182   | 232                  |
| Ereignisrate (%/J.) <sup>b</sup>                  | 1,18  | 1,50                 |
| HR (97,5 %-KI)                                    | 0,79 (0,63; 0,99)                                   |                      |
| p-Wert für die Nichtunterlegenheit <sup>c</sup>   | <0,0001   |                      |
| <b>Erster ischämischer Schlaganfall</b>           |   |                      |
| n   | 135   | 144                  |
| Ereignisrate (%/J.) <sup>b</sup>                  | 0,87  | 0,93                 |
| HR (95 %-KI)                                      | 0,94 (0,75; 1,19)                                   |                      |
| <b>Erster hämorrhagischer Schlaganfall</b>        |   |                      |
| n   | 40  | 76                   |
| Ereignisrate (%/J.) <sup>b</sup>                  | 0,26  | 0,49                 |
| HR (95 %-KI)                                      | 0,53 (0,36; 0,78)                                   |                      |
| <b>Erstes SEE</b>                                 |   |                      |
| n (%/J.) <sup>a</sup>                             | 8 (0,05)  | 13 (0,08)            |
| HR (95 %-KI)                                      | 0,62 (0,26; 1,50)                                   |                      |

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio versus Warfarin, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl Ereignisse, mITT = modifiziertes Intent-To-Treat-Kollektiv, N = Anzahl Patienten im mITT-Kollektiv, SEE = systemisches embolisches Ereignis, J. = Jahr.

- <sup>a</sup> Ein Studienteilnehmer kann in mehr als einer Reihe berücksichtigt sein.
- <sup>b</sup> Die Ereignisrate (%/J.) wird als Anzahl von Ereignissen/Patientenjahr-Exposition berechnet.
- <sup>c</sup> Der zweiseitige p-Wert basiert auf der Nichtunterlegenheitsmarge von 1,38.

Für den ITT-Gesamtstudienzeitraum erfolgte eine Prüfung auf Überlegenheit. Zu Schlaganfällen und SEE kam es in der Edoxaban 60 mg-Behandlungsgruppe bei weniger Patienten als in der Warfarin-Gruppe (1,57 % bzw. 1,80 % pro Jahr); die entsprechende HR beträgt 0,87 (99 %-KI: 0,71; 1,07; p = 0,0807 für Überlegenheit).

Für die vorab festgelegten kombinierten Endpunkte wurden für den Vergleich der Edoxaban 60 mg-Behandlungsgruppe mit Warfarin folgende HR (99 %-KI) erhalten: für Schlaganfall, SEE und kardiovaskuläre (KV) Mortalität 0,87 (0,76; 0,99), für MACE 0,89 (0,78; 1,00) und für Schlaganfall, SEE und Gesamtmortalität 0,90 (0,80; 1,01).

Für die Gesamtmortalität (adjudizierte Todesfälle) wurden in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 bei den mit Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduziert) behandelten Patienten 769 (3,99 % pro Jahr) Todesfälle verzeichnet, gegenüber 836 (4,35 % pro Jahr) unter Warfarin [HR (95 %-KI): 0,91 (0,83; 1,01)]. Die Gesamtmortalität (adjudizierte Todesfälle) nach Nierenfunktions-Subgruppen (Edoxaban vs. Warfarin): CrCl 30 bis ≤50 ml/min [HR (95 %-KI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl >50 bis <80 ml/min [HR (95 %-KI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCl ≥80 ml/min [HR (95 %-KI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduziert) führte zu einer im Vergleich zu Warfarin ge-

ringeren kardiovaskulären Mortalitätsrate [HR (95 %-KI): 0,86 (0,77; 0,97)]. Adjudizierte Wirksamkeitsdaten für die kardiovaskuläre Mortalität nach Nierenfunktions-Subgruppen (Edoxaban vs. Warfarin): CrCl 30 bis ≤50 ml/min [HR (95 %-KI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl >50 bis <80 ml/min [HR (95 %-KI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCl ≥80 ml/min [HR (95 %-KI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Primärer Sicherheitsendpunkt war das Auftreten schwerer Blutungen.

Hinsichtlich des Auftretens schwerer Blutungen bestand in der Edoxaban 60 mg-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Warfarin-Gruppe eine signifikante Risikoreduktion (2,75 % bzw. 3,43 % pro Jahr) [HR (95 %-KI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], ICH (0,39 % bzw. 0,85 % pro Jahr) [HR (95 %-KI): 0,47 (0,34; 0,63); p <0,0001]; Entsprechendes gilt auch für andere Arten von Blutungen (Tabelle 6 auf Seite 9).

Auch die Reduktion tödlich verlaufener Blutungen war in der Edoxaban 60 mg-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Warfarin-Gruppe signifikant (0,21 % bzw. 0,38 %) [HR (95 %-KI): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 für Überlegenheit], in erster Linie wegen der Reduktion tödlicher intrakranieller Blutungen [HR (95 %-KI): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

Die Tabelle 7 auf Seite 9 und die Tabellen 8 und 9 auf Seite 10 zeigen massive, tödlich verlaufende bzw. intrakranielle Blutungen nach CrCl-Kategorie bei NVAf-Patienten in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48. In beiden Behandlungsgruppen sinkt die Ereignisrate mit zunehmender CrCl.

In Subgruppenanalysen wurde für Patienten in der 60 mg-Behandlungsgruppe, deren Dosis in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 wegen eines Körpergewichts von ≤60 kg, einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion oder der gleichzeitigen Anwendung von P-gp-Inhibitoren auf 30 mg reduziert wurde, in 104 Fällen (3,05 % pro Jahr) unter der auf 30 mg reduzierten Edoxaban-Dosis im Vergleich zu 166 Patienten (4,85 % pro Jahr) unter einer reduzierten Warfarin-Dosis ein schweres Blutungsereignis verzeichnet [HR (95 %-KI): 0,63 (0,50; 0,81)].

In der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 fand sich beim Vergleich der Edoxaban 60 mg-Behandlungsgruppe mit der Warfarin-Gruppe eine signifikante Verbesserung des kli-

**Tabelle 5: Anzahl der ischämischen Schlaganfälle/SEE nach CrCl-Kategorie in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, mITT-Analyse-Set der Gesamtstudie**

| CrCl-Subgruppe (ml/min) | Edoxaban 60 mg (N = 7.012) |                       |                       | Warfarin (N = 7.012) |                       |                       | HR (95 %-KI)      |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
|                         | n                          | Anzahl der Ereignisse | Ereignisrate (%/Jahr) | n                    | Anzahl der Ereignisse | Ereignisrate (%/Jahr) |                   |
| ≥30 bis ≤50             | 1.302                      | 63                    | 1,89                  | 1.305                | 67                    | 2,05                  | 0,93 (0,66; 1,31) |
| >50 bis ≤70             | 2.093                      | 85                    | 1,51                  | 2.106                | 95                    | 1,70                  | 0,88 (0,66; 1,18) |
| >70 bis ≤90             | 1.661                      | 45                    | 0,99                  | 1.703                | 50                    | 1,08                  | 0,92 (0,61; 1,37) |
| >90 bis ≤110            | 927                        | 27                    | 1,08                  | 960                  | 26                    | 0,98                  | 1,10 (0,64; 1,89) |
| >110 bis ≤130           | 497                        | 14                    | 1,01                  | 469                  | 10                    | 0,78                  | 1,27 (0,57; 2,85) |
| >130                    | 462                        | 10                    | 0,78                  | 418                  | 3                     | 0,25                  | —*                |

Abkürzungen: CrCl = Kreatinin-Clearance; N = Anzahl der Teilnehmer im mITT-Kollektiv über den Gesamtstudienzeitraum; mITT = modifiziertes Intent-to-Treat-Kollektiv; n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe; HR = Hazard Ratio versus Warfarin; KI = Konfidenzintervall

\* Die HR wurde nicht berechnet, wenn die Anzahl der Ereignisse in einer Behandlungsgruppe <5 lag.

**Tabelle 6: Blutungsereignisse in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 – Sicherheitsanalyse On-Treatment Periode**

|  | <b>Edoxaban 60 mg<br/>(30 mg dosisreduziert)<br/>(N = 7.012)</b> | <b>Warfarin<br/>(N = 7.012)</b> |
|--|--|---------------------------------|
| <b>Schwere Blutung</b>                         |  |                                 |
| n  | 418  | 524                             |
| Ereignisrate (%/J.) <sup>a</sup>               | 2,75   | 3,43                            |
| HR (95 %-KI)                                   | 0,80 (0,71; 0,91)  |                                 |
| p-Wert   | 0,0009   |                                 |
| <b>ICH<sup>b</sup></b>                         |  |                                 |
| n  | 61   | 132                             |
| Ereignisrate (%/J.) <sup>a</sup>               | 0,39   | 0,85                            |
| HR (95 %-KI)                                   | 0,47 (0,34; 0,63)  |                                 |
| <b>Tödliche Blutung</b>                        |  |                                 |
| n  | 32   | 59                              |
| Ereignisrate (%/J.) <sup>a</sup>               | 0,21   | 0,38                            |
| HR (95 %-KI)                                   | 0,55 (0,36; 0,84)  |                                 |
| <b>CRNM Blutung</b>                            |  |                                 |
| n  | 1.214  | 1.396                           |
| Ereignisrate (%/J.) <sup>a</sup>               | 8,67   | 10,15                           |
| HR (95 %-KI)                                   | 0,86 (0,80; 0,93)  |                                 |
| <b>Jegliche bestätigte Blutung<sup>c</sup></b> |  |                                 |
| n  | 1.865  | 2.114                           |
| Ereignisrate (%/J.) <sup>a</sup>               | 14,15  | 16,40                           |
| HR (95 %-KI)                                   | 0,87 (0,82; 0,92)  |                                 |

Abkürzungen: ICH = intrakranielle Blutung, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, KI = Konfidenzintervall, CRNM = Clinically Relevant Non-Major (klinisch relevante nicht schwere [Blutung]), n = Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignissen, N = Anzahl Studienteilnehmer im Sicherheitskollektiv, J. = Jahr.

- <sup>a</sup> Die Ereignisrate (%/J.) wird als Anzahl Ereignisse/Patientenjahr-Exposition berechnet.
- <sup>b</sup> ICH umfasst primär hämorrhagische Schlaganfälle, Subarachnoidalblutungen, epi-/subdurale Blutungen und ischämische Schlaganfälle mit sekundär schweren Blutungen. Bei der ICH-Zählung berücksichtigt sind alle ICH-Ereignisse, die auf den elektronischen Prüfbögen „Adjudicated Cerebrovascular and Non-Intracranial bleed eCRF“ gemeldet und von den „Adjudikatoren“ bestätigt wurden.
- <sup>c</sup> „Jegliche bestätigte Blutung“ umfasst alle Blutungen, die vom Adjudikator als klinisch manifest definiert wurden.

Hinweis: Ein/e bestimmte/r Studienteilnehmer/in kann in mehr als einer Unterkategorie erfasst sein, wenn es bei ihm/ihr zu einem Ereignis gekommen ist, das in die jeweiligen Kategorien fällt. Das erste Ereignis einer bestimmten Kategorie wird bei der Analyse berücksichtigt.

nischen Gesamtergebnisses („Net Clinical Outcome“: erster Schlaganfall, SEE, schwere Blutung bzw. Gesamtmortalität; mITT-Kollektiv, Gesamtdauer der Studie) zugunsten von Edoxaban, HR (95 %-KI): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024.

**Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTE)**

Das klinische Entwicklungsprogramm für Edoxaban bei venöser Thromboembolie (VTE) war darauf ausgelegt, die Wirksamkeit

und Sicherheit von Edoxaban in der Behandlung von TVT und LE sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nachzuweisen.

In der zulassungsrelevanten Studie Hokusai-VTE wurden 8.292 Patienten randomisiert und erhielten im Anschluss an eine initiale Heparintherapie (Enoxaparin oder unfractioniertes Heparin) entweder Edoxaban 60 mg einmal täglich oder die Vergleichssubstanz. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten die initiale Heparintherapie zusammen mit Warfarin, welches auf einen INR-Zielwert zwischen 2,0 und 3,0 titriert wurde, und anschließend Warfarin allein. Die Behandlungsdauer betrug zwischen 3 Monaten und bis zu 12 Monaten und wurde vom Prüfer anhand der klinischen Charakteristika des jeweiligen Patienten festgelegt.

Die Mehrzahl der mit Edoxaban behandelten Patienten gehörten den Ethnien kaukasisch-weiß (69,6 %) und asiatisch (21,0 %) an; 3,8 % waren Patienten schwarzer Hautfarbe und 5,3 % entfielen auf die Kategorie „Andere Ethnie“.

Die Therapiedauer betrug mindestens 3 Monate bei 3.718 (91,6 %) der Edoxaban-Patienten versus 3.727 (91,4 %) der Warfarin-Patienten, mindestens 6 Monate bei 3.495 (86,1 %) der Edoxaban-Patienten versus 3.491 (85,6 %) der Warfarin-Patienten und 12 Monate bei 1.643 (40,5 %) der Edoxaban-Patienten versus 1.659 (40,4 %) der Warfarin-Patienten.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war eine rezidivierende symptomatische VTE, definiert als kombinierter Endpunkt bestehend aus rezidivierenden symptomatischen TVT, nicht-tödlichen symptomatischen LE und tödlichen LE, bei den Studienteilnehmern während des 12-monatigen Studienzeitraums. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehörte das kombinierte klinische Verlaufskriterium bestehend aus rezidivierenden VTE und Gesamtmortalität.

Edoxaban 30 mg einmal täglich wurde bei Studienteilnehmern mit einem oder mehreren der folgenden klinischen Faktoren angewendet: mäßige Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min); Körpergewicht ≤60 kg; gleichzeitige Anwendung bestimmter P-gp-Inhibitoren.

In der Studie Hokusai-VTE (Tabelle 10 auf Seite 11) wurde für Edoxaban beim primären Wirksamkeitsendpunkt rezidivierende VTE der Nachweis der Nichtunterlegenheit ge-

**Tabelle 7: Anzahl der massiven Blutungsereignisse nach CrCl-Kategorie in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, Sicherheitsanalyse On-Treatment<sup>a</sup>**

| CrCl-Subgruppe (ml/min) | Edoxaban 60 mg (N = 7.012) |                       |                       | Warfarin (N = 7.012) |                       |                       | HR (95 % KI)      |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
|                         | n                          | Anzahl der Ereignisse | Ereignisrate (%/Jahr) | n                    | Anzahl der Ereignisse | Ereignisrate (%/Jahr) |                   |
| ≥30 bis ≤50             | 1.302                      | 96                    | 3,91                  | 1.305                | 128                   | 5,23                  | 0,75 (0,58; 0,98) |
| >50 bis ≤70             | 2.093                      | 148                   | 3,31                  | 2.106                | 171                   | 3,77                  | 0,88 (0,71; 1,10) |
| >70 bis ≤90             | 1.661                      | 108                   | 2,88                  | 1.703                | 119                   | 3,08                  | 0,93 (0,72; 1,21) |
| >90 bis ≤110            | 927                        | 29                    | 1,33                  | 960                  | 56                    | 2,48                  | 0,54 (0,34; 0,84) |
| >110 bis ≤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) |

**Tabelle 8: Anzahl der tödlich verlaufenden Blutungsereignisse nach CrCl-Kategorie in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, Sicherheitsanalyse On-Treatment<sup>a</sup>**

| CrCl-Subgruppe (ml/min) | Edoxaban 60 mg (N = 7.012) |                       |                       | Warfarin (N = 7.012) |                       |                       | HR (95 % KI)      |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
|                         | n                          | Anzahl der Ereignisse | Ereignisrate (%/Jahr) | n                    | Anzahl der Ereignisse | Ereignisrate (%/Jahr) |                   |
| ≥30 bis ≤50             | 1.302                      | 9                     | 0,36                  | 1.305                | 18                    | 0,72                  | 0,51 (0,23; 1,14) |
| >50 bis ≤70             | 2.093                      | 8                     | 0,18                  | 2.106                | 23                    | 0,50                  | 0,35 (0,16; 0,79) |
| >70 bis ≤90             | 1.661                      | 10                    | 0,26                  | 1.703                | 9                     | 0,23                  | 1,14 (0,46; 2,82) |
| >90 bis ≤110            | 927                        | 2                     | 0,09                  | 960                  | 3                     | 0,13                  | —*                |
| >110 bis ≤130           | 497                        | 1                     | 0,08                  | 469                  | 5                     | 0,44                  | —*                |
| >130                    | 462                        | 2                     | 0,18                  | 418                  | 0                     | 0,00                  | —*                |

**Tabelle 9: Anzahl der intrakraniellen Blutungsereignisse nach CrCl-Kategorie in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, Sicherheitsanalyse On-Treatment<sup>a</sup>**

| CrCl-Subgruppe (ml/min) | Edoxaban 60 mg (N = 7.012) |                       |                       | Warfarin (N = 7.012) |                       |                       | HR (95 % KI)      |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
|                         | n                          | Anzahl der Ereignisse | Ereignisrate (%/Jahr) | n                    | Anzahl der Ereignisse | Ereignisrate (%/Jahr) |                   |
| ≥30 bis ≤50             | 1.302                      | 16                    | 0,64                  | 1.305                | 35                    | 1,40                  | 0,45 (0,25; 0,81) |
| >50 bis ≤70             | 2.093                      | 19                    | 0,42                  | 2.106                | 51                    | 1,10                  | 0,38 (0,22; 0,64) |
| >70 bis ≤90             | 1.661                      | 17                    | 0,44                  | 1.703                | 35                    | 0,89                  | 0,50 (0,28; 0,89) |
| >90 bis ≤110            | 927                        | 5                     | 0,23                  | 960                  | 6                     | 0,26                  | 0,87 (0,27; 2,86) |
| >110 bis ≤130           | 497                        | 2                     | 0,17                  | 469                  | 3                     | 0,26                  | —*                |
| >130                    | 462                        | 1                     | 0,09                  | 418                  | 1                     | 0,10                  | —*                |

Abkürzungen: N = Anzahl der Teilnehmer im mITT-Kollektiv für den Gesamtstudienzeitraum; mITT = modifiziertes Intent-to-Treat-Kollektiv; n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe; HR = Hazard Ratio versus Warfarin; KI = Konfidenzintervall.

\* Die HR wurde nicht berechnet, wenn die Anzahl der Ereignisse in einer Behandlungsgruppe <5 lag.

<sup>a</sup> On-Treatment: Zeitraum von der ersten Dosis des Studienarzneimittels bis zur letzten Dosis plus 3 Tage.

genüber Warfarin erbracht; dieses Endpunktereignis trat bei 130 von 4.118 Patienten (3,2 %) in der Edoxaban-Gruppe versus 146 von 4.122 Patienten (3,5 %) in der Warfarin-Gruppe auf [HR (95 %-KI): 0,89 (0,70; 1,13); p < 0,0001 für Nichtunterlegenheit]. In der Warfarin-Gruppe lag die mediane TTR (INR 2,0 bis 3,0) bei 65,6 %. Bei den Patienten, die wegen LE (mit oder ohne TVT) in die Studie aufgenommen wurden, kam es in 47 Fällen (2,8 %) unter Edoxaban und in 65 Fällen (3,9 %) unter Warfarin zu einer rezidivierenden VTE [HR (95 %-KI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Bei den Patienten, deren Dosis (vorwiegend wegen geringen Körpergewichts oder Nierenfunktionseinschränkung) auf 30 mg reduziert wurde, kam es in 15 Fällen (2,1 %) unter Edoxaban und in 22 Fällen (3,1 %) unter Warfarin zu einer rezidivierenden VTE [HR (95 %-KI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Der sekundäre kombinierte Endpunkt bestehend aus rezidivierenden VTE und Gesamtmortalität trat bei 138 Patienten (3,4 %) in der Edoxaban-Gruppe und 158 Patienten (3,9 %) in der Warfarin-Gruppe ein [HR (95 %-KI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Für die Gesamtmortalität (adjudizierte Todesfälle) wurden in der Studie Hokusai-VTE bei den mit Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduziert) behandelten Patienten 136 (3,3 %) Todesfälle verzeichnet, gegenüber 130 (3,2 %) unter Warfarin.

In einer vorab festgelegten Subgruppenanalyse der Studienteilnehmer mit LE wur-

de bei 447 (30,6 %) der mit Edoxaban und bei 483 (32,2 %) der mit Warfarin behandelten Patienten eine LE und ein Wert für das N-terminale pro-B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) von ≥500 pg/ml festgestellt. Das primäre Wirksamkeits-Endpunktereignis trat bei 14 (3,1 %) Edoxaban-Patienten bzw. 30 (6,2 %) Warfarin-Patienten ein [HR (95 %-KI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in vorab festgelegten wichtigen Subgruppen (jeweils ggf. mit Dosisreduktion), darunter die nach den Kriterien Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Nierenfunktionsstatus definieren, entsprachen den für den primären Wirksamkeitsendpunkt im Gesamtkollektiv der Studie erhaltenen Ergebnissen.

Primärer Sicherheitsendpunkt war das Auftreten einer klinisch relevanten Blutung (einer schweren oder klinisch relevanten minderschweren Blutung).

In Tabelle 11 auf Seite 11 sind die adjudizierten Blutungsereignisse für den Zeitraum unter Behandlung im Sicherheits-Auswertungskollektiv zusammengefasst.

Für den primären Sicherheitsendpunkt „Auftreten einer klinisch relevanten Blutung“ – einen kombinierten Endpunkt bestehend aus schwerer Blutung und klinisch relevanter minderschwerer (Clinically Relevant Non-Major = CRNM) Blutung – fand sich eine signifikante Risikoreduktion in der Edoxaban-Gruppe im Vergleich zu Warfarin; dieser Endpunkt wurde bei 349 von 4.118 Patienten (8,5 %) in der Edoxaban-Gruppe und bei

423 von 4.122 Patienten (10,3 %) in der Warfarin-Gruppe erreicht [HR (95 %-KI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 für Überlegenheit].

In Subgruppenanalysen wurde für Patienten, deren Dosis in der Studie Hokusai-VTE wegen eines Körpergewichts von ≤60 kg, einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion oder der gleichzeitigen Anwendung von P-gp-Inhibitoren auf 30 mg reduziert wurde, in 58 Fällen (7,9 %) unter der auf 30 mg reduzierten Edoxaban-Dosis im Vergleich zu 92 Patienten (12,8 %) unter Warfarin ein schweres oder CRNM Blutungsereignis verzeichnet [HR (95 %-KI): 0,62 (0,44; 0,86)].

In der Studie Hokusai-VTE war das klinische Gesamtergebnis („Net Clinical Outcome“: rezidivierende VTE, schwere Blutung oder Gesamtmortalität, mITT-Kollektiv, Gesamtdauer der Studie) beim Vergleich von Edoxaban mit Warfarin durch eine HR (95 %-KI) von 1,00 (0,85; 1,18) charakterisiert.

**Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei NVAf-Patienten mit hoher CrCl (CrCl > 100 ml/min)**

Eine dedizierte randomisierte Doppelblind-Studie (E314) wurde an 607 Patienten mit NVAf und hoher CrCl (CrCl > 100 ml/min gemäß Bestimmung nach der Cockcroft-Gault-Formel) mit dem primären Ziel durchgeführt, die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD) eines Behandlungsregimes mit Edoxaban 60 mg einmal täglich im Vergleich zu 75 mg einmal täglich zu untersuchen. Zusätzlich zum primären PK/PD-End-

**Tabelle 10: Wirksamkeitsergebnisse der Studie Hokusai-VTE – mITT-Kollektiv, Gesamtstudienzeitraum**

| Primärer Endpunkt <sup>a</sup>   | Edoxaban 60 mg (reduzierte Dosis 30 mg) (N = 4.118) | Warfarin (N = 4.122) | Edoxaban vs. Warfarin HR (95%-KI) <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup> |
|--|---|----------------------|--|
| Alle Studienteilnehmer mit rezidivierenden symptomatischen VTE; <sup>c</sup> n (%) | 130 (3,2)   | 146 (3,5)            | 0,89 (0,70; 1,13)<br>p-Wert < 0,0001 (Nicht-unterlegenheit)        |
| LE mit oder ohne TVT   | 73 (1,8)  | 83 (2,0)             |  |
| Tödliche LE oder Tod, bei dem LE als Todesursache nicht ausgeschlossen werden kann | 24 (0,6)  | 24 (0,6)             |  |
| Nicht-tödliche LE  | 49 (1,2)  | 59 (1,4)             |  |
| Nur TVT  | 57 (1,4)  | 63 (1,5)             |  |

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, TVT = tiefe Venenthrombose; mITT = modifiziertes Intent-To-Treat-Kollektiv; HR = Hazard Ratio vs. Warfarin; n = Anzahl von Patienten mit Ereignissen; N = Anzahl von Patienten im mITT-Kollektiv; LE = Lungenembolie; VTE = venöse thromboembolische Ereignisse.

- <sup>a</sup> Der primäre Wirksamkeitseindpunkt sind adjudizierte symptomatische rezidivierende VTE (d. h. kombinierter Endpunkt bestehend aus TVT, nicht-tödlicher LE und tödlicher LE).
- <sup>b</sup> Die HR, die zweiseitigen KI basieren auf dem proportionalen Hazards-Modell nach Cox, das die Behandlung und folgende Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung als Covariablen einschließt: Diagnose bei Vorstelligwerden des Patienten (LE mit oder ohne TVT, nur TVT), Risikofaktoren bei Studienbeginn (vorübergehende Faktoren, alle anderen) und Bedarf für eine 30-mg-Edoxaban-/Edoxaban-Placebo-Dosis bei der Randomisierung (Ja/Nein).
- <sup>c</sup> Der p-Wert gilt für die vorab festgelegte Nichtinferioritätsmarge von 1,5.

**Tabelle 11: Blutungsereignisse in der Studie Hokusai-VTE – Sicherheitsanalyse On-Treatment Periode<sup>a</sup>**

|  | Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduziert) (N = 4.118) | Warfarin (N = 4.122) |
|--|---|----------------------|
| <b>Klinisch relevante Blutung</b> (schwere und CRNM), <sup>b</sup> n (%) |   |                      |
| n  | 349 (8,5)   | 423 (10,3)           |
| HR (95 %-KI)   | 0,81 (0,71; 0,94)                                 |                      |
| p-Wert   | 0,004 (für Überlegenheit)                         |                      |
| <b>Schwere Blutung</b> n (%)   |   |                      |
| n  | 56 (1,4)  | 66 (1,6)             |
| HR (95 %-KI)   | 0,84 (0,59; 1,21)                                 |                      |
| ICH tödlich  | 0   | 6 (0,1)              |
| ICH nicht tödlich  | 5 (0,1)   | 12 (0,3)             |
| <b>CRNM Blutung</b>  |   |                      |
| n  | 298 (7,2)   | 368 (8,9)            |
| HR (95 %-KI)   | 0,80 (0,68; 0,93)                                 |                      |
| <b>Alle Blutungen</b>  |   |                      |
| n  | 895 (21,7)  | 1.056 (25,6)         |
| HR (95 %-KI)   | 0,82 (0,75; 0,90)                                 |                      |

Abkürzungen: ICH = intrakranielle Blutung; HR = Hazard Ratio vs. Warfarin; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patienten im Sicherheitskollektiv; n = Anzahl Ereignisse; CRNM = Clinically Relevant Non-Major (klinisch relevante minderschwere [Blutung])

- <sup>a</sup> *On-Treatment*: Zeitraum von der ersten Dosis des Studienarzneimittels bis zur letzten Dosis plus 3 Tage.
- <sup>b</sup> Primärer Sicherheitsendpunkt: klinisch relevante Blutung (kombinierter Endpunkt bestehend aus schwerer und klinisch relevanter minderschwerer Blutung).

punkt schloss die Studie die Auswertung der klinischen Endpunkte Schlaganfall und Blutungen über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten ein.

Eine Edoxaban-Dosis von 75 mg einmal täglich führte in der Untergruppe mit hoher CrCl (> 100 ml/min) zu einer ~25 %igen Zunahme der Exposition im Vergleich zu

einer Edoxaban-Dosis von 60 mg einmal täglich, wie es prognostiziert worden war.

Die Anzahl Patienten, bei denen der adjudizierte kombinierte Endpunkt Schlaganfall/transiente ischämische Attacke (TIA)/systemisches embolisches Ereignis (SEE) als Wirksamkeitsergebnisse auftraten, war begrenzt und umfasste 2 Schlaganfallereignisse in der Gruppe mit Edoxaban 60 mg (0,7 %; 95 %-KI: 0,1 % bis 2,4 %) und 3 Schlaganfallereignisse in der Gruppe mit Edoxaban 75 mg (1 %; 95 %-KI: 0,2 % bis 2,9 %).

Adjudizierte massive Blutungsereignisse traten bei 2 Patienten (0,7 %; 95 %-KI: 0,1 % bis 2,4 %) in der Gruppe mit 60 mg Edoxaban auf, verglichen mit 3 Patienten (1,0 %; 95 %-KI: 0,2 % bis 2,9 %) in der Gruppe mit 75 mg Edoxaban. Von den 2 massiven Blutungen in der Gruppe mit 60 mg Edoxaban trat eine in einem kritischen Bereich/Organ (intraokular) auf, während es sich bei der anderen massiven Blutung um eine intramuskuläre Blutung handelte. Von den 3 massiven Blutungen in der Gruppe mit 75 mg Edoxaban traten 2 in einem kritischen Bereich/Organ auf (intrazerebral/1 tödlicher Ausgang) und 1 Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt (lebensbedrohlich). Es traten auch 9 (3 %) klinisch relevante, nicht massive Blutungen in der Gruppe mit 60 mg Edoxaban auf und 7 (2,3 %) klinisch relevante, nicht massive Blutungen in der Gruppe mit 75 mg.

Zusätzlich zur klinischen Studie E314 wurde in 10 europäischen Ländern eine prospektive, multinationale, multizentrische Beobachtungsstudie nach der Zulassung (ETNA-AF) durchgeführt, die 13.980 Patienten einschloss. Innerhalb dieser Population hatten 1.826 Patienten eine CrCl > 100 ml/min und erhielten 60 mg Edoxaban in Übereinstimmung mit den in der Fachinformation genannten Dosierungskriterien. Die jährlichen Raten des Kompositums ischämischer Schlaganfall oder systemische Embolie lagen bei 0,39 %/Jahr und massive Blutungsereignisse traten bei 0,73 %/Jahr auf.

Angesichts der Gesamtdatenlage der Studien ENGAGE AF, E314 und ETNA-AF ist bei Patienten mit NVAF und einer hohen CrCl, die mit 60 mg Edoxaban behandelt werden, eine jährliche Rate von ischämischen Schlaganfällen/systemischen Embolien von ≤ 1 % zu erwarten. Eine Erhöhung der Dosis auf über 60 mg bei NVAF-Patienten mit hoher CrCl (> 100 ml/min) wird voraussichtlich keinen besseren Schutz vor einem Schlaganfall bieten und kann vermehrt mit unerwünschten Wirkungen verbunden sein. Daher wird bei diesen Patienten nach sorgfältiger Beurteilung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos ein Behandlungsregime mit 60 mg Edoxaban einmal täglich empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

**Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen**

Es wurde eine multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Studie mit verblindeter Endpunktbewertung (ENSURE-AF) mit 2199 randomisierten Patienten (mit und ohne Vorbehandlung mit oralen Antikoagulantien) mit NVAF, bei denen eine Kardiover-

sion geplant war, durchgeführt, um 60 mg Edoxaban einmal täglich mit Enoxaparin/Warfarin zur Aufrechterhaltung eines therapeutischen INR-Bereichs von 2,0–3,0 (im Verhältnis 1 : 1 randomisiert) zu vergleichen, wobei die mittlere TTR unter Warfarin bei 70,8 % lag. Insgesamt wurden 2149 Patienten entweder mit Edoxaban (N = 1067) oder Enoxaparin/Warfarin (N = 1082) behandelt. Die Patienten in der Behandlungsgruppe mit Edoxaban erhielten 30 mg einmal täglich, wenn einer oder mehrere der folgenden klinischen Faktoren gegeben waren: mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min), geringes Körpergewicht ( $\leq 60$  kg) oder gleichzeitige Anwendung bestimmter P-gp-Inhibitoren. Die Mehrheit der Patienten in der Edoxaban- und der Warfarin-Gruppe hatten sich einer Kardioversion unterzogen (83,7 % bzw. 78,9 %) oder erzielten eine Selbstkonversion (6,6 % bzw. 8,6 %). Es wurde eine TEE-geleitete (innerhalb von 3 Tagen nach Einleitung) oder konventionelle Kardioversion (mindestens 21 Tage nach Vorbehandlung) eingesetzt. Nach der Kardioversion wurden die Patienten noch für 28 Tage weiterbehandelt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt setzte sich aus allen Schlaganfällen, systemischen embolischen Ereignissen (SEE), Myokardinfarkten (MI) und kardiovaskulärer Mortalität zusammen. Insgesamt traten 5 (0,5 %, 95 %-KI 0,15 %–1,06 %) Ereignisse bei Patienten in der Edoxaban-Gruppe (N = 1095) und 11 (1,0 %, 95 %-KI 0,50 %–1,78 %) Ereignisse in der Warfarin-Gruppe (N = 1104) auf; Quotenverhältnis (OR, Odds Ratio) 0,46 (95 %-KI 0,12–1,43); ITT-Analyse-Kollektiv der Gesamtstudie mit einer durchschnittlichen Dauer von 66 Tagen.

Der primäre Sicherheitsendpunkt setzte sich aus schweren und CRNM-Blutungsereignissen zusammen. Insgesamt traten 16 (1,5 %, 95 %-KI 0,86 %–2,42 %) Ereignisse bei Patienten in der Edoxaban-Gruppe (N = 1067) und 11 (1,0 %, 95 %-KI 0,51 %–1,81 %) Ereignisse in der Warfarin-Gruppe (N = 1082) auf; OR 1,48 (95 %-KI 0,64–3,55); Sicherheitsanalyse-Kollektiv für die *On-Treatment* Periode.

Diese explorative Studie ergab niedrige Raten von schweren und CRNM-Blutungsereignissen sowie von Thromboembolien in beiden Behandlungsgruppen im Zusammenhang mit einer Kardioversion.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Edoxaban eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in den Anwendungsgebieten Prophylaxe von Arterien thrombosen, Behandlung von Thromboembolien und Prophylaxe von Thromboembolien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Im Zuge der Resorption von Edoxaban werden maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von 1–2 Stunden erreicht. Die

absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 62 %. Die Nahrungsaufnahme erhöht die Spitzenexposition in unterschiedlichem Ausmaß, hat aber auf die Gesamtexposition einen minimalen Einfluss. In den Studien ENGAGE AF-TIMI 48 und Hokusai-VTE wurde Edoxaban zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen. Bei einem pH-Wert ab 6,0 ist Edoxaban schlecht löslich. Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren hatte keinen relevanten Einfluss auf die Edoxaban-Exposition.

In einer Studie mit 30 gesunden Probanden waren sowohl die mittleren AUC- als auch die  $C_{max}$ -Werte für 60 mg Edoxaban, die als zerkleinerte Tablette in Apfelmus gemischt oral oder in Wasser suspendiert über eine nasogastrale Sonde verabreicht wurden, bioäquivalent zur intakten Tablette. Angesichts des vorhersagbaren, dosisproportionalen pharmakokinetischen Profils von Edoxaban sind die Bioverfügbarkeitsergebnisse dieser Studie wahrscheinlich auch auf niedrigere Edoxaban-Dosen anwendbar.

### Verteilung

Die Disposition erfolgt biphasisch. Das mittlere (SD) Verteilungsvolumen beträgt 107 (19,9) l.

Die *in vitro* bestimmte Plasmaproteinbindung beträgt etwa 55 %. Bei einmal täglicher Gabe weist Edoxaban keine klinisch relevante Kumulation auf (Kumulationsfaktor 1,14). Steady-State-Konzentrationen werden innerhalb von 3 Tagen erreicht.

### Biotransformation

Im Plasma liegt die Substanz vorwiegend als unverändertes Edoxaban vor. Metabolisiert wird Edoxaban durch Hydrolyse (durch Carboxylesterase 1 vermittelt), Konjugation oder Oxidation durch CYP3A4/5 ( $< 10$  %). Edoxaban hat drei aktive Metaboliten; der durch Hydrolyse gebildete Hauptmetabolit (M-4) ist aktiv und erreicht bei gesunden Probanden weniger als 10 % der Exposition der Muttersubstanz. Die Exposition gegenüber den übrigen Metaboliten beträgt weniger als 5 %. Edoxaban ist ein Substrat für den Efflux-Transporter P-gp, aber kein Substrat für Aufnahmetransporter wie das organische Anionen-Transport-Polypeptid OATP1B1, die organischen Anionentransporter OAT1 und OAT3 oder den organischen Kationentransporter OCT2. Sein aktiver Metabolit ist ein Substrat für OATP1B1.

### Elimination

Bei gesunden Probanden wird die totale Clearance auf  $22 (\pm 3)$  l/ Stunde geschätzt; 50 % werden renal eliminiert (11 l/ Stunde). Die renale Clearance macht etwa 35 % der eingenommenen Dosis aus. Die restliche Clearance erfolgt durch Metabolisierung und biliäre/intestinale Exkretion. Die  $t_{1/2}$  bei oraler Gabe beträgt 10–14 Stunden.

### Linearität/Nicht-Linearität

Edoxaban weist bei gesunden Probanden bei Dosen von 15 mg bis 60 mg eine annähernd dosisproportionale Pharmakokinetik auf.

### Spezielle Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Nach Berücksichtigung von Nierenfunktion und Körpergewicht hatte das Alter in einer populationspharmakokinetischen Analyse

der zulassungsrelevanten Phase 3-Studie bei NAAF (ENGAGE AF-TIMI 48) keinen zusätzlichen klinisch relevanten Einfluss auf die Edoxaban-Pharmakokinetik.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Plasma-AUC war bei Personen mit leichter (CrCl  $> 50$ –80 ml/min), mäßiger (CrCl 30–50 ml/min) und schwerer (CrCl  $< 30$  ml/min, aber noch nicht dialysepflichtiger) Einschränkung der Nierenfunktion gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion um 32 %, 74 % bzw. 72 % erhöht. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verändert sich das Metabolitenprofil, und es wird eine größere Menge von aktiven Metaboliten gebildet.

Es besteht eine lineare Korrelation zwischen der Edoxaban-Plasmakonzentration und der Anti-FXa-Aktivität, die von der Nierenfunktion unabhängig ist.

Durch Peritonealdialyse behandelte Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wiesen eine im Vergleich zu gesunden Probanden 93 % höhere Gesamtexposition auf.

Nach einer populationspharmakokinetischen Modellierung kommt es bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 15–29 ml/min) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion annähernd zu einer Verdopplung der Exposition.

Tabelle 12 auf Seite 13 zeigt die Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban nach CrCl-Kategorie für jede Indikation.

Obwohl die Behandlung mit Edoxaban keine Routinekontrolle erfordert, kann seine Wirkung auf die Gerinnungshemmung mithilfe eines kalibrierten quantitativen Anti-FXa-Tests bestimmt werden. Dies kann in besonderen Situationen, z. B. Überdosierung und Notoperationen, von Nutzen sein, in denen durch Kenntnis der Edoxaban-Exposition informierte klinische Entscheidungen getroffen werden können (siehe auch Abschnitt 4.4).

Eine 4-stündige Hämodialysesitzung verminderte die Edoxaban-Gesamtexposition um weniger als 9 %.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wiesen eine mit einer entsprechenden Kontrollgruppe gesunder Probanden vergleichbare Pharmakokinetik und Pharmakodynamik auf. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wurde Edoxaban nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

### Geschlecht

Nach Berücksichtigung des Körpergewichts hatte das Geschlecht in einer populationspharmakokinetischen Analyse der Phase 3-Studie bei NAAF (ENGAGE AF-TIMI 48) keinen zusätzlichen klinisch relevanten Einfluss auf die Edoxaban-Pharmakokinetik.

### Ethnische Herkunft

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 waren Spitzenexposition und Gesamtexposition bei asiatischen und nicht-asiatischen Patienten vergleichbar.

### Körpergewicht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Studie ENGAGE AF-TIMI 48

**Tabelle 12: Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban nach CrCl**

| Edoxaban-Dosis  | CrCl (ml/min) | Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban nach der Behandlung (IE/ml) <sup>1</sup> | Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban vor der Behandlung (IE/ml) <sup>2</sup> |
|---|---------------|--|---|
| Median [Bereich 2,5–97,5 %]   |               |  |   |
| Prävention von Schlaganfall und systemischen embolischen Ereignissen: NVAf                |               |  |   |
| 30 mg einmal täglich  | ≥30 bis ≤50   | 2,92<br>[0,33–5,88]  | 0,53<br>[0,11–2,06]   |
| 60 mg einmal täglich*   | >50 bis ≤70   | 4,52<br>[0,38–7,64]  | 0,83<br>[0,16–2,61]   |
|   | >70 bis ≤90   | 4,12<br>[0,19–7,55]  | 0,68<br>[0,05–2,33]   |
|   | >90 bis ≤110  | 3,82<br>[0,36–7,39]  | 0,60<br>[0,14–3,57]   |
|   | >110 bis ≤130 | 3,16<br>[0,28–6,71]  | 0,41<br>[0,15–1,51]   |
|   | >130          | 2,76<br>[0,12–6,10]  | 0,45<br>[0,00–3,10]   |
| Behandlung von TVT, Behandlung von LE und Prävention von rezidivierenden TVT und LE (VTE) |               |  |   |
| 30 mg einmal täglich  | ≥30 bis ≤50   | 2,21<br>[0,14–4,47]  | 0,22<br>[0,00–1,09]   |
| 60 mg einmal täglich*   | >50 bis ≤70   | 3,42<br>[0,19–6,13]  | 0,34<br>[0,00–3,10]   |
|   | >70 bis ≤90   | 2,97<br>[0,24–5,82]  | 0,24<br>[0,00–1,77]   |
|   | >90 bis ≤110  | 2,82<br>[0,14–5,31]  | 0,20<br>[0,00–2,52]   |
|   | >110 bis ≤130 | 2,64<br>[0,13–5,57]  | 0,17<br>[0,00–1,86]   |
|   | >130          | 2,39<br>[0,10–4,92]  | 0,13<br>[0,00–2,43]   |

\* Dosisreduktion auf 30 mg bei einem geringen Körpergewicht ≤60 kg oder spezifischen begleitend angewendeten P-gp-Inhibitoren

<sup>1</sup> Nach der Behandlung entspricht C<sub>max</sub> (die Blutproben nach der Behandlung wurden 1–3 Stunden nach Gabe von Edoxaban entnommen)

<sup>2</sup> Vor der Behandlung entspricht C<sub>min</sub>

bei NVAf waren die C<sub>max</sub> und AUC bei Patienten mit einem im Median geringen Körpergewicht (55 kg) im Vergleich zu Patienten mit einem im Median hohen Körpergewicht (84 kg) um 40 % bzw. 13 % erhöht. In klinischen Studien der Phase 3 (sowohl im Anwendungsgebiet NVAf als auch bei VTE) wurde bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≤60 kg die Edoxaban-Dosis um 50 % reduziert und im Vergleich zu Warfarin eine vergleichbare Wirksamkeit bei weniger Blutungen verzeichnet.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

PT, INR, aPTT und Anti-FXa-Aktivität korrelieren mit den Edoxaban-Konzentrationen linear.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential sowie zur Phototoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität

Unter Edoxaban zeigten sich in höheren Dosen bei Ratten und Kaninchen vaginale

Blutungen, jedoch keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsleistung der Elternratten.

Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten Kaninchen in einer Dosierung von 200 mg/kg, was, basierend auf der Gesamtkörperoberfläche in mg/m<sup>2</sup>, etwa dem 65-fachen der höchsten beim Menschen empfohlenen Dosis (MRHD) von 60 mg/Tag entspricht, vermehrt Gallenblasauffälligkeiten. Bei Ratten kam es bei einer Dosierung von 300 mg/kg/Tag (dem etwa 49-fachen der MRHD) und bei Kaninchen bei 200 mg/kg/Tag (dem etwa 65-fachen der MRHD) vermehrt zu Postimplantationsverlusten.

Edoxaban ging bei lactierenden Ratten in die Muttermilch über.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Der Wirkstoff Edoxabantosilat persistiert in der Umwelt (Hinweise zur Beseitigung siehe Abschnitt 6.6).

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern:

Mannitol (E 421)  
Vorverkleisterte Stärke  
Crospovidon (E 1202)  
Hydroxypropylcellulose (E 463)  
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)  
Macrogol (8000)  
Titanioxid (E 171)  
Talkum (E 553b)  
Carnaubawachs

Lixiana 15 mg-Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

Lixiana 30 mg-Filmtabletten

Eisen(III)-oxid (E 172)

Lixiana 60 mg-Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Lixiana 15 mg-Filmtabletten

PVC/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 10 Filmtabletten.  
Perforierte PVC/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 10 × 1 Filmtablette.

Lixiana 30 mg-Filmtabletten

PVC/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 Filmtabletten.

Perforierte PVC/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 10 × 1, 50 × 1 und 100 × 1 Filmtablette.

Flaschen aus Hart-Polyethylen (HDPE) mit Schraubdeckel aus Polypropylen (PP) mit 90 Filmtabletten.

Lixiana 60 mg-Filmtabletten

PVC/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 Filmtabletten.

Perforierte PVC/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 10 × 1, 50 × 1 und 100 × 1 Filmtablette.

Flaschen aus Hart-Polyethylen (HDPE) mit Schraubdeckel aus Polypropylen (PP) mit 90 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstraße 48  
81379 München  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Lixiana 15 mg-Filmtabletten  
EU/1/15/993/001, EU/1/15/993/016

Lixiana 30 mg-Filmtabletten  
EU/1/15/993/002, EU/1/15/993/004-015,  
EU/1/15/993/029

Lixiana 60 mg-Filmtabletten  
EU/1/15/993/003, EU/1/15/993/017-028,  
EU/1/15/993/030

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
19. Juni 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
24. Februar 2020

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

**12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH  
Zielstattstraße 48  
81379 München  
Tel.: +49 (0) 89 7808 0

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin