

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lixiana 15 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 15 mg Edoxaban (als Tosilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (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) 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

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

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

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 ≤ 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 Lixiana-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 Lixiana

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

Spezielle Patientengruppen

Bewertung der Nierenfunktion:

- Die Nierenfunktion sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Lixiana-Behandlung durch Berechnung der Kreatinin-Clearance (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 Lixiana-Dosis anzuwenden und bei Patienten mit erhöhter Kreatinin-Clearance die richtige Entscheidung bezüglich der Anwendung von Lixiana 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 Lixiana zur Bestimmung der Nierenfunktion

(CrCL in ml/min) angewendete Methode war die Cockcroft-Gault-Methode. Die Formel lautet wie folgt:

- Für Kreatinin in $\mu\text{mol/l}$:
$$1,23 \times (140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \frac{\text{Körpergewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ bei Frauen})}{\text{Serumkreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$
- Für Kreatinin in mg/dl:
$$(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \frac{\text{Körpergewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ bei Frauen})}{72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}}$$

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Leberfunktionsstörung

Lixiana 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 Lixiana nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist die empfohlene Dosis 60 mg Lixiana einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2). Lixiana sollte bei Patienten mit leichten bis mäßigen Einschränkungen der Leberfunktion mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Tabelle 2: Umstellung

Umstellung auf Lixiana		
Von	Auf	Empfehlung
Vitamin-K-Antagonist (VKA)	Lixiana	VKA absetzen und mit Lixiana beginnen, wenn die International Normalised Ratio (INR) $\leq 2,5$ beträgt.
Nicht-VKA-orale Antikoagulanzen • Dabigatran • Rivaroxaban • Apixaban	Lixiana	Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban absetzen und mit Lixiana zum Zeitpunkt der nächsten Dosis des oralen Antikoagulans beginnen (siehe Abschnitt 5.1).
Parenterale Antikoagulanzen	Lixiana	Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig angewendet werden. Subkutanen Antikoagulans (d. h. niedermolekulares Heparin [NMH], Fondaparinux): Subkutanen Antikoagulans absetzen und mit Lixiana zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Dosis des subkutanen Antikoagulans beginnen.
		Intravenöses unfraktioniertes Heparin (UFH): Infusion beenden und mit Lixiana 4 Stunden später beginnen.
Umstellung von Lixiana		
Von	Auf	Empfehlung
Lixiana	Vitamin-K-Antagonist (VKA)	<p>Während der Umstellung von Lixiana 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 Lixiana 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 Lixiana 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 $\geq 2,0$ sollte Lixiana abgesetzt werden. Die meisten Patienten (85 %) sollten einen INR-Wert $\geq 2,0$ innerhalb einer 14-tägigen gleichzeitigen Anwendung von Lixiana und VKA erreichen. Es wird empfohlen, Lixiana 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 Lixiana, um den Einfluss von Lixiana auf die INR-Messungen zu minimieren. Die gleichzeitige Anwendung von Lixiana und VKA kann den INR-Wert nach der Einnahme von Lixiana um bis zu 46 % erhöhen.</p> <p><i>Parenterale Option:</i> Lixiana absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Lixiana-Dosis ein parenterales Antikoagulans und einen VKA geben. Sobald ein stabiler INR-Wert von $\geq 2,0$ erreicht ist, wird das parenterale Antikoagulans abgesetzt und mit dem VKA allein weiterbehandelt.</p>
Lixiana	Nicht-VKA-orale Antikoagulanzen	Lixiana absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Lixiana-Dosis mit dem nicht-VKA-oralen Antikoagulans beginnen.
Lixiana	Parenterale Antikoagulanzen	Diese Substanzen sollten nicht gleichzeitig angewendet werden. Lixiana absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Lixiana-Dosis mit dem parenteralen Antikoagulans beginnen.

Körpergewicht

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 60 kg ist die empfohlene Dosis 30 mg Lixiana einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisreduktion erforderlich (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 kei-

ne 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 Lixiana 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 Stun-**

den 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.

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



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 Antikoagulanzen, z. B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (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 Lixiana 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 Lixiana (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 Antikoagulanzen wird empfohlen, Lixiana bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nur mit Vorsicht anzuwenden. Bei schweren Blutungen sollte die Anwendung von Lixiana 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 okkult

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 Lixiana und ASS bei älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktionsstörung

Die Plasma-AUC war bei Personen mit leichter ($\text{CrCL} > 50\text{--}80\text{ ml/min}$), mäßiger ($\text{CrCL} 30\text{--}50\text{ ml/min}$) und schwerer ($\text{CrCL} < 30\text{ ml/min}$, 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 NVAf

Für Edoxaban wurde im Vergleich zu gut eingestelltem Warfarin ein Trend zu einer Wirksamkeitsabnahme mit ansteigender Kreatinin-Clearance beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollte Edoxaban bei Patienten mit NVAf und hoher Kreatinin-Clearance 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).

Leberfunktionsstörung

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

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

Patienten mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST $> 2 \times \text{ULN}$) oder einem Gesamtbilirubin-Wert $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Lixiana sollte in

dieser Patientengruppe deshalb mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Vor Beginn einer Behandlung mit Lixiana sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Für Patienten, die länger als ein Jahr mit Lixiana 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 Lixiana 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 Lixiana verschoben werden sollte, ist das erhöhte Blutungsrisiko gegen die Dringlichkeit des Eingriffs abzuwägen. Nach dem chirurgischen oder sonstigen Eingriff ist die Behandlung mit Lixiana wiederaufzunehmen, sobald eine entsprechende Hämostasie 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 Lixiana einmal täglich umzustellen (siehe Abschnitt 4.2).

Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer und Thrombolytika

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, kann das Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören Acetylsalicylsäure (ASS), Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten, andere antithrombotische Substanzen, Fibrinolytika und chronisch angewendete nichtsteroidale 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 Lungenembolie

Die Anwendung von Lixiana als Alternative zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten mit Lungenembolie, bei denen eine hämodynamische Instabilität vorliegt oder bei denen u. U. eine Thrombolyse oder Lungenembolie 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 Pro-

phylaxe von VTE bei Patienten mit akuten Krebserkrankungen sind nicht erwiesen.

Gerinnungsparameter

Obwohl die Behandlung mit Edoxaban keine Routinekontrolle erfordert, kann seine Wirkung auf die Gerinnungshemmung mithilfe eines kalibrierten quantitativen Anti-Faktor-Xa-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 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 und 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 HIV-Proteasehemmern wurde nicht untersucht.

Lixiana 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 $-C_{max}$ 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 %.

Lixiana 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 Anstieg 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.

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 Lixiana zusammen mit Digoxin ist keine Dosisänderung erforderlich.

Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer und NSAR

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

Acetylsalicylsäure (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_{max} 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.

Einfluss von Edoxaban auf andere Arzneimittel

Edoxaban bewirkte einen Anstieg der C_{max} von gleichzeitig angewendetem Digoxin um 28 %; die AUC blieb jedoch unbeeinflusst. Edoxaban hatte keinen Einfluss auf die C_{max} und AUC von Chinidin.

Edoxaban bewirkte eine Abnahme der C_{max} 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 erwiesen. 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

Die Sicherheit von Edoxaban wurde in zwei Phase-3-Studien an 21.105 Patienten mit NVAf (Studie ENGAGE AF-TIMI 48) und 8.292 Patienten mit VTE (TVT und LE) (Studie Hokusai-VTE) untersucht.

Die durchschnittliche Gesamtexposition gegenüber Edoxaban 60 mg (einschließlich 30 mg dosisreduziert) betrug 2,5 Jahre, basierend auf 7.012 Patienten in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, und 251 Tage, basierend auf 4.118 Patienten in der Studie Hokusai-VTE. Zu Nebenwirkungen kam es bei 2.256 (32,2 %) der mit Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduziert) behandelten Patienten der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 sowie bei 1.249 (30,3 %) Patienten der Studie Hokusai-VTE.

In beiden Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Blutungen unter Edoxaban 60 mg – basierend auf adjudizierten Begriffen – kutane Weichteilgewebsblutungen (bis zu 5,9 %) und Epistaxis (bis zu 4,7 %), während nur in der Studie Hokusai-VTE vaginale Blutungen als häufigste Nebenwirkung (9,0 %) im Zusammenhang mit Blutungen auftrafen.

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

Weitere häufige Nebenwirkungen von Edoxaban waren Anämie, Ausschlag und anormale Leberfunktionstests.

Weitere häufige Nebenwirkungen von Edoxaban waren Anämie, Ausschlag und anormale Leberfunktionstests.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen aus den beiden zulassungsrelevanten Phase-3-Studien an Patienten mit VTE (TVT und LE) (Studie Hokusai-VTE) und Vorhofflimmern (AF) (Studie ENGAGE AF-TIMI 48) für beide

Indikationen gepoolt aufgelistet. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen 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), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aufgrund der pharmakologischen Wirkungsweise kann die Anwendung von Lixiana mit einem erhöhten Risiko für okkulte oder manifeste Blutungen aus jedem Ge-

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

Systemorganklasse	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anämie	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Anaphylaktischer Schock	Selten
Allergisches Ödem	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindelgefühl	Häufig
Kopfschmerzen	Häufig
Intrakranielle Blutung (ICH)	Gelegentlich
Subarachnoidalblutung	Selten
Augenerkrankungen	
Blutung der Konjunktiva/Sklera	Gelegentlich
Intraokulare Blutung	Gelegentlich
Herzkrankungen	
Perikarderguss hämorrhagisch	Selten
Gefäßerkrankungen	
Sonstige Blutung	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Epistaxis	Häufig
Hämoptoe	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Abdominalschmerzen	Häufig
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	Häufig
Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt	Häufig
Mund-/Pharynxblutung	Häufig
Übelkeit	Häufig
Retroperitoneale Blutung	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	
Erhöhte Bilirubinwerte im Blut	Häufig
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	Häufig
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Gelegentlich
Erhöhte Transaminasen	Gelegentlich
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Kutane Weichteilgewebsblutung	Häufig
Ausschlag	Häufig
Juckreiz	Häufig
Nesselfieber	Gelegentlich

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 3

Systemorganklasse	Häufigkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Intramuskuläre Blutung (kein Kompartmentsyndrom)	Selten
Intraartikuläre Blutung	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutungsquelle	Häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Vaginale Blutung ¹	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Blutung an der Punktionsstelle	Häufig
Untersuchungen	
Leberfunktionstest anomal	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Blutung am Operationssitus	Gelegentlich
Subdurale Blutung	Selten
Eingriffsbedingte Hämorrhagie	Selten

¹ 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.

webe 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 Maßnahmen bei Blutungen). 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 okkulterer 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 Blutungsrisiko in 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, wurden unter Lixiana 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://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 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 Lixiana 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 (Tranexamsäure, Aminocaprinsäure) 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: Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03

Wirkmechanismus

Edoxaban ist ein hoch selektiver, direkter und reversibler Inhibitor von Faktor Xa, der Serinprotease in der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade. Edoxaban hemmt den freien Faktor Xa und die Prothrombinase-Aktivität. Die Faktor-Xa-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-Faktor-Xa-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 Prothrombinzeit (PT) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (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 Prothrombinzeit (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 Antikoagulanzen 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 nicht-valvulärem Vorhofflimmern 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 CHADS₂-Score von 2,8 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 (≤ 60 kg) oder gleichzeitige Anwendung bestimmter P-gp-Inhibitoren (Verapamil, Chinidin, Dronedaron).

Primärer Wirksamkeitseffekt war der kombinierte Endpunkt bestehend aus Schlaganfall und SEE. Zu den sekundären Wirksamkeitseffekten 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 MI, nicht-tödlichem Schlaganfall, nicht-tödlichem SEE und Tod infolge von KV Ursachen oder Blutungen; kombinierter End-

Tabelle 4: Schlaganfälle und systemische Embolien 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)
Erster Schlaganfall/erstes SEE^a		
n	182	232
Ereignisrate (%/J.) ^b	1,18	1,50
HR (97,5 %-KI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-Wert für die Nichtunterlegenheit ^c	< 0,0001	
Erster ischämischer Schlaganfall		
n	135	144
Ereignisrate (%/J.) ^b	0,87	0,93
HR (95 %-KI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Erster hämorrhagischer Schlaganfall		
n	40	76
Ereignisrate (%/J.) ^b	0,26	0,49
HR (95 %-KI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Erstes SEE		
n (%/J.) ^a	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.

^a Ein Studienteilnehmer kann in mehr als einer Reihe berücksichtigt sein.

^b Die Ereignisrate (%/J.) wird als Anzahl von Ereignissen/Patientenjahr-Exposition berechnet.

^c Der zweiseitige p-Wert basiert auf der Nichtunterlegenheitsmarge von 1,38.

punkt bestehend aus Schlaganfall, SEE und Gesamtmortalität.

Die mediane Dauer der 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 innerhalb 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 Wirksamkeitseffekt Schlaganfall oder SEE nicht unterlegen (die Obergrenze des 97,5 %-KI des HR lag unterhalb der vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsmarge von 1,38) (Tabelle 4).

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 adjustierten 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 ≤ 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 definiereten, entsprachen generell den für den primären Wirksamkeitseffekt im Gesamtkollektiv der Studie erhaltenen Ergebnissen.

Die Hazard Ratio (Edoxaban 60 mg vs. Warfarin) für den primären Endpunkt in den Prüfbetrieben mit einer geringeren Durchschnittszeit des INR-Wertes im Zielbereich (INR TTR) betrug für Warfarin 0,73–0,80 für

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: N = Anzahl der Teilnehmer im mITT-Kollektiv über den Gesamtstudienzeitraum, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe

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

die drei niedrigsten Quartile (INR TTR ≤57,7 % bis ≤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 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 Wirksamkeitseindpunkte konsistent mit denen für den primären Endpunkt.

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 geringeren 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)].

Sicherheit bei Patienten mit NVAf in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48

Primärer Sicherheitsendpunkt war das Auftreten schwerer Blutungen.

Hinsichtlich des Auftretens schwerer Blutungen fand sich zugunsten 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 Kreatinin-Clearance-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 klinischen 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 Wirksamkeitseindpunkt war eine rezidivierende symptomatische VTE, definiert als kombinierter Endpunkt bestehend

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

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

- ^a Die Ereignisrate (%/J.) wird als Anzahl Ereignisse/Patientenjahr-Exposition berechnet.
- ^b 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 Dokumentationsbögen „Adjudicated Cerebrovascular and Non-Intracranial bleed eCRF“ gemeldet und von den „Adjudikatoren“ bestätigt wurden.
- ^c „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.

aus rezidivierenden symptomatischen TVT, nicht-tödlichen symptomatischen LE und tödlichen LE, bei den Studienteilnehmern während des 12-monatigen Studienzeitraums. Zu den sekundären Wirksamkeitsempfindpunkten gehörte das kombinierte klini-

sche Verlaufskriterium bestehend aus rezidivierenden VTE und Gesamtmortalität.

Edoxaban 30 mg einmal täglich wurde bei Studienteilnehmern mit einem oder mehreren der folgenden klinischen Faktoren an-

gewendet: 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 10) wurde für Edoxaban beim primären Wirksamkeitsempfindpunkt rezidivierende VTE der Nachweis der Nichtunterlegenheit gegenüber 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 (Time in Therapeutic Range = Zeit im therapeutischen Bereich, 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 wurde bei 447 (30,6 %) der mit Edoxaban und bei 483 (32,2 %) der mit Warfarin behandelten Patienten eine LE und ein NT-proBNP-Wert ≥500 pg/ml festgestellt. Das primäre Wirksamkeitsempfindpunktereignis 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, Ge-

Tabelle 7: Anzahl der massiven Blutungsereignisse nach Kreatinin-Clearance-Kategorie in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, Sicherheitsanalyse On-Treatment^a

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 Kreatinin-Clearance-Kategorie in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, Sicherheitsanalyse On-Treatment^a

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 Kreatinin-Clearance-Kategorie in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, Sicherheitsanalyse On-Treatment^a

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, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe

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

^a On-Treatment: Zeitraum von der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zur letzten Dosis plus 3 Tage.

schlecht und Nierenfunktionsstatus definierten, entsprachen den für den primären Wirksamkeitseffekt im Gesamtkollektiv der Studie erhaltenen Ergebnissen.

Sicherheit bei Patienten mit VTE (TVT und LE) in der Studie Hokusai-VTE

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 zugunsten von Edoxaban 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 War-

farin 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

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

Primärer Endpunkt ^a	Edoxaban 60 mg (reduzierte Dosis 30 mg) (N = 4.118)	Warfarin (N = 4.122)	Edoxaban vs. Warfarin HR (95%-KI) ^b p-Wert ^c
Alle Studienteilnehmer mit rezidivierenden symptomatischen VTE, ^c n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) 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.

^a Der primäre Wirksamkeitseffekt sind adjudizierte symptomatische rezidivierende VTE (d. h. kombinierter Endpunkt bestehend aus TVT, nicht-tödlicher LE und tödlicher LE).

^b 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).

^c Der p-Wert gilt für die vorab festgelegte Nichtinferioritätsmarge von 1,5.

Tabelle 11: Blutungsereignisse in der Studie Hokusai-VTE – Sicherheitsanalyse On-Treatment Periode^a

	Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduziert) (N = 4.118)	Warfarin (N = 4.122)
Klinisch relevante Blutung (schwere und CRNM), ^b n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 %-KI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-Wert	0,004 (für Überlegenheit)	
Schwere Blutung 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)
CRNM Blutung		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 %-KI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Alle Blutungen		
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])

^a *On-Treatment*: Zeitraum von der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zur letzten Dosis plus 3 Tage.

^b Primärer Sicherheitsendpunkt: klinisch relevante Blutung (kombinierter Endpunkt bestehend aus schwerer und klinisch relevanter minderschwerer Blutung).

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.

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 Antikoagulanzen) mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, bei denen eine Kardioversion 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 (≤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 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; Quotenverhältnis 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 Arterienthrombo-

sen, 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.

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-Glycoprotein (P-gp), aber kein Substrat für Aufnahme-transporter 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 (± 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 NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48) keinen zusätzlichen klinisch relevanten Einfluss auf die Edoxaban-Pharmakokinetik.

Geschlecht

Nach Berücksichtigung des Körpergewichts hatte das Geschlecht in einer populationspharmakokinetischen Analyse der Phase 3-Studie bei NVAF (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.

Einschränkung der 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.

Anti-FXa-Aktivität nach CrCL-Kategorie

Tabelle 12 zeigt die Anti-Faktor-Xa-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-Faktor-Xa-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).

Hämodialyse

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).

Tabelle 12: Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban nach Kreatinin-Clearance

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

* Dosisreduktion auf 30 mg bei einem geringen Körpergewicht ≤60 kg oder spezifischen begleitend angewendeten P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren
¹ Nach der Behandlung entspricht C_{max} (die Blutproben nach der Behandlung wurden 1–3 Stunden nach Gabe von Edoxaban entnommen)
² Vor der Behandlung entspricht C_{min}

Körpergewicht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 bei NVAF waren die C_{max} 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-Faktor Xa-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/m², etwa dem 65-fachen der höchsten beim Menschen empfohlenen Dosis (MRHD) von 60 mg/Tag entspricht, vermehrt Gallenblasenauffälligkeiten. 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 Edoxabantostatil 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
 Hyprollose
 Magnesiumstearat (E 470b)

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
 Macrogol 8000
 Titandioxid (E 171)
 Talkum
 Carnaubawachs
 Eisen(III)-oxid × H₂O (E 172)
 Eisen(III)-oxid (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

PVC/Aluminium-Blisterpackungen. Umkartons mit 10 Filmtabletten.
 Perforierte Einzeldosis-PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10 × 1 Filmtablette.

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)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 19. Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

17. Juli 2017

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

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin