

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lixiana 15 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di edoxaban (come tosilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film rotonde, di colore arancione (6,7 mm di diametro), con impresso "DSC L15".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA).

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti (vedere paragrafo 4.4 per i pazienti con EP emodinamicamente instabili).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica

La dose raccomandata è 60 mg di edoxaban una volta al giorno.

Nei pazienti affetti da FANV la terapia con edoxaban deve essere continuata a lungo termine.

Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (TEV)

La dose raccomandata è 60 mg di edoxaban una volta al giorno, dopo l'uso iniziale di un anticoagulante per via parenterale per almeno 5 giorni (vedere paragrafo 5.1). Edoxaban e l'anticoagulante iniziale per via parenterale non devono essere somministrati contemporaneamente. La durata della terapia per il trattamento di TVP ed EP (tromboembolia venosa, TEV) e per la prevenzione delle recidive di TEV deve essere personalizzata dopo una attenta valutazione dei benefici del trattamento rispetto al rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento di breve durata (almeno 3 mesi) si deve basare su fattori di rischio transitori (come ad esempio recente intervento chirurgico, trauma, immobilizzazione), mentre una durata prolungata si deve basare su fattori di rischio permanenti, quali TVP o EP idiopatica.

Per la FANV e la TEV la dose raccomandata è 30 mg di edoxaban una volta al giorno, nei pazienti con uno o più dei fattori clinici seguenti:

- compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina (CrCL) 15 - 50 ml/min)
- basso peso corporeo ≤ 60 kg
- uso concomitante dei seguenti inibitori della glicoproteina P (P-gp): ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo.

Tabella 1: Riassunto della posologia nella FANV e nella TEV (TVP ed EP)

Guida riassuntiva per la somministrazione		
Dose raccomandata		60 mg una volta al giorno
Raccomandazione sulla dose per i pazienti con uno o più dei fattori clinici seguenti:		
Compromissione renale	<i>Moderata o severa (CrCL 15 - 50 ml/min)</i>	30 mg una volta al giorno
Basso peso corporeo	≤ 60 kg	
Inibitori della P-gp	<i>Ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo</i>	

Dimenticanza di una dose

In caso di dimenticanza di una dose di Lixiana, il paziente deve assumere la dose immediatamente e continuare il giorno seguente con lo schema di assunzione raccomandato una volta al giorno. Il paziente non deve prendere nello stesso giorno una dose doppia di quella prescritta per compensare la dimenticanza della dose.

Passaggio da o ad altra terapia

Una terapia anticoagulante continuata è importante nei pazienti con FANV e TEV. Potrebbero esserci situazioni che giustificano un cambiamento della terapia anticoagulante (Tabella 2).

Tabella 2: Passaggio da o ad altra terapia

Passaggio alla terapia con Lixiana		
Da	A	Raccomandazione
Antagonista della vitamina K (AVK)	Lixiana	Interrompere l'AVK e iniziare l'assunzione di Lixiana quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è $\leq 2,5$.
Anticoagulanti orali diversi da AVK <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroxaban • apixaban 	Lixiana	Interrompere dabigatran, rivaroxaban o apixaban e iniziare ad assumere Lixiana all'ora in cui sarebbe prevista la dose successiva dell'anticoagulante orale (vedere paragrafo 5.1).
Anticoagulanti parenterali	Lixiana	Questi medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente. Anticoagulanti per via sottocutanea (es.: eparina a basso peso molecolare (LMWH), fondaparinux): Interrompere l'anticoagulante per via sottocutanea e iniziare ad assumere Lixiana nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di anticoagulante per via sottocutanea.
		Eparina non frazionata per via endovenosa (UFH): Interrompere l'infusione e iniziare Lixiana 4 ore dopo.

Passaggio da Lixiana ad altra terapia		
Da	A	Raccomandazione
Lixiana	Antagonista della vitamina K (AVK)	<p>Durante il passaggio da Lixiana agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Durante il passaggio a un anticoagulante alternativo deve essere assicurata un'anticoagulazione adeguata.</p> <p><i>Opzione orale:</i> per i pazienti attualmente trattati con una dose da 60 mg, somministrare una dose di Lixiana da 30 mg una volta al giorno, insieme a una dose adeguata di AVK.</p> <p>Per i pazienti attualmente trattati con una dose da 30 mg (per uno o più dei fattori clinici seguenti: compromissione renale moderata o severa (CrCL 15 - 50 ml/min), basso peso corporeo o uso di alcuni inibitori della P-gp), somministrare una dose di Lixiana da 15 mg una volta al giorno, insieme a una dose adeguata di AVK.</p> <p>I pazienti non devono assumere una dose di carico di AVK al fine di raggiungere rapidamente un INR stabile compreso tra 2 e 3. Si raccomanda di tenere conto della dose di mantenimento di AVK e dell'eventuale precedente trattamento dei pazienti con un AVK, oppure di usare un valido algoritmo di trattamento per l'AVK basato sull'INR, in conformità alla pratica locale.</p> <p>Una volta conseguito un $INR \geq 2,0$, si deve interrompere l'assunzione di Lixiana. La maggior parte dei pazienti (85%) dovrebbe essere in grado di raggiungere un $INR \geq 2,0$ entro 14 giorni di somministrazione concomitante di Lixiana e AVK. Dopo 14 giorni si raccomanda di interrompere Lixiana e di continuare l'aumento graduale della dose di AVK al fine di conseguire un INR compreso tra 2 e 3.</p> <p>Durante i primi 14 giorni di terapia concomitante, si raccomanda di misurare l'INR almeno tre volte subito prima di assumere la dose giornaliera di Lixiana, al fine di ridurre al minimo l'influenza di Lixiana sulle misurazioni dell'INR. La somministrazione concomitante di Lixiana e AVK può aumentare l'INR post-somministrazione di Lixiana fino al 46%.</p> <p><i>Opzione parenterale:</i> interrompere l'assunzione di Lixiana e somministrare un anticoagulante parenterale e un AVK al momento della successiva dose di Lixiana prevista. Una volta conseguito un INR stabile $\geq 2,0$, interrompere l'anticoagulante parenterale e continuare con l'AVK.</p>

Passaggio da Lixiana ad altra terapia		
Da	A	Raccomandazione
Lixiana	Anticoagulanti orali diversi da AVK	Interrompere l'assunzione di Lixiana e iniziare l'anticoagulante non-AVK nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di Lixiana.
Lixiana	Anticoagulanti parenterali	Questi medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente. Interrompere l'assunzione di Lixiana e iniziare l'anticoagulante parenterale nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di Lixiana.

Popolazioni speciali

Valutazione della funzione renale:

- La funzione renale deve essere valutata in tutti i pazienti calcolando la clearance della creatinina (CrCL), prima di iniziare il trattamento con Lixiana, al fine di escludere i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (CrCL < 15 ml/min), di utilizzare la dose corretta di Lixiana nei pazienti con CrCL 15-50 ml/min (30 mg una volta al giorno) e nei pazienti con CrCL > 50 ml/min (60 mg una volta al giorno) e per decidere l'impiego di Lixiana nei pazienti con aumentata clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.4).
- La funzione renale deve essere valutata inoltre quando se ne sospetta un'alterazione durante il trattamento (ad es. ipovolemia, disidratazione e in caso di uso concomitante di alcuni medicinali).

Il metodo utilizzato per stimare la funzione renale (CrCL in ml/min) durante lo sviluppo clinico di Lixiana è stato il metodo di Cockcroft-Gault. La formula è la seguente:

- per la creatinina in $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{età [anni]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ se donna})}{\text{creatinina sierica } [\mu\text{mol/l}]}$$

- per la creatinina in mg/l:

$$\frac{140 - \text{età [anni]} \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ se donna})}{72 \times \text{creatinina sierica [mg/dl]}}$$

Questo metodo è raccomandato quando si valuta la CrCL dei pazienti prima e durante il trattamento con Lixiana.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve (CrCL > 50 – 80 ml/min), la dose raccomandata è 60 mg di Lixiana una volta al giorno.

Nei pazienti con compromissione renale moderata o severa (CrCL 15 – 50 ml/min), la dose raccomandata è 30 mg di Lixiana una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con CrCL < 15 ml/min (*End Stage Renal Disease*, ESRD) o in dialisi, l'uso di Lixiana non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Lixiana è controindicato in pazienti con patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con compromissione epatica severa, l'uso di Lixiana non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, la dose raccomandata è 60 mg di Lixiana una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2). Lixiana deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con elevati livelli di enzimi epatici (ALT/AST > 2 volte il limite superiore della norma (ULN)) o bilirubina totale \geq 1,5 volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, Lixiana deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Prima di iniziare il trattamento con Lixiana devono essere eseguiti i test di funzionalità epatica.

Peso corporeo

Per i pazienti con peso corporeo \leq 60 kg, la dose raccomandata è 30 mg di Lixiana una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Non è richiesta una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Sesso

Non è richiesta una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Uso concomitante di Lixiana con inibitori della glicoproteina P (P-gp)

Nei pazienti che assumono Lixiana in concomitanza con i seguenti inibitori della P-gp: ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo, la dose raccomandata è 30 mg di Lixiana una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Non è richiesta una riduzione della dose in caso di uso concomitante di amiodarone, chinidina o verapamil (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di Lixiana con altri inibitori della P-gp, inclusi gli inibitori delle proteasi dell'HIV, non è stato studiato.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lixiana nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Lixiana può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Sanguinamento clinicamente significativo in atto.
- Malattia epatica associata a coagulopatia ed a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante.
- Lesioni o condizioni tali da costituire un rischio significativo di sanguinamento maggiore. Queste possono includere ulcerazione gastrointestinale recente o in corso, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, recente traumatismo cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o disfunzioni vascolari maggiori a livello intraspinale o intracerebrale.
- Ipertensione severa non controllata.
- Trattamento concomitante con altri anticoagulanti, come le eparine non frazionate, le eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), i derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), gli anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, rivaroxaban, apixaban, ecc.), tranne nel

caso specifico di cambiamento di terapia anticoagulante orale (vedere paragrafo 4.2) o quando le eparine non frazionate siano somministrate a dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale, venoso o arterioso (vedere paragrafo 4.5).

- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Lixiana 15 mg non è indicato in monoterapia perché potrebbe avere una ridotta efficacia. È indicato unicamente per il passaggio da Lixiana 30 mg (pazienti con uno o più fattori clinici che determinano un aumento dell'esposizione; vedere tabella 1) ad AVK, insieme a una dose adeguata di AVK (vedere tabella 2, paragrafo 4.2).

Rischio emorragico

Edoxaban aumenta il rischio di sanguinamento e può causare sanguinamento grave, potenzialmente fatale. Come per altri anticoagulanti, si raccomanda cautela nell'utilizzo di Lixiana in pazienti con aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Lixiana dev'essere sospesa in caso di emorragia severa (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Negli studi clinici i sanguinamenti delle mucose (ad es. epistassi, sanguinamenti gastrointestinali e genito-urinari) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con edoxaban, rispetto al trattamento con AVK. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se ritenuto opportuno, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti.

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, presentano un rischio emorragico aumentato. Tali pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per la comparsa di segni e sintomi di complicanze emorragiche e anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Una riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve indurre a ricercare un focolaio emorragico.

L'effetto anticoagulante di edoxaban non può essere monitorato in modo affidabile con i test di laboratorio standard.

Non è disponibile un agente specifico per l'inversione dell'effetto anticoagulante di edoxaban (vedere paragrafo 4.9).

L'emodialisi non contribuisce in misura significativa alla clearance di edoxaban (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

La somministrazione concomitante di Lixiana con acido acetilsalicilico (ASA) in pazienti anziani richiede cautela, a causa di un rischio di emorragia potenzialmente più elevato in questa popolazione (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale

Nei soggetti con compromissione renale lieve (CrCL > 50 - 80 ml/min), moderata (CrCL 30 - 50 ml/min) e severa (CrCL < 30 ml/min, ma non sottoposti a dialisi), l'AUC plasmatica risultava aumentata rispettivamente del 32%, 74% e 72%, in rapporto ai soggetti con funzionalità renale nella norma (vedere paragrafo 4.2 per la riduzione della dose).

Nei pazienti con ESRD o in dialisi, l'uso di Lixiana non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Funzione renale nella FANV

Una tendenza verso una riduzione dell'efficacia a fronte di un aumento della clearance della creatinina è stata osservata con edoxaban, rispetto a warfarin ben gestito (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, nei pazienti con FANV ed elevata clearance della creatinina edoxaban deve essere usato solo dopo un'attenta valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico individuale.

Valutazione della funzione renale: la CrCL deve essere monitorata all'inizio del trattamento in tutti i pazienti e successivamente quando clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Lixiana non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Lixiana deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con elevati livelli di enzimi epatici (ALT/AST > 2 volte l'ULN) o bilirubina totale ≥ 1,5 volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, Lixiana deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Prima di iniziare il trattamento con Lixiana devono essere eseguiti i test di funzionalità epatica.

Si raccomanda il monitoraggio periodico della funzionalità epatica nei pazienti in trattamento con Lixiana per oltre un anno.

Interruzione per intervento chirurgico e altri interventi

Se l'anticoagulazione deve essere interrotta per ridurre il rischio di sanguinamento in corso di interventi chirurgici o altre procedure, Lixiana deve essere sospeso non appena possibile e preferibilmente almeno 24 ore prima dell'intervento.

Nel decidere l'eventualità di rimandare una procedura fino a 24 ore dopo l'ultima dose di Lixiana, deve essere valutato l'aumentato rischio emorragico in rapporto all'urgenza dell'intervento. Il trattamento con Lixiana deve essere ripreso al più presto dopo l'intervento chirurgico o altra procedura non appena sia stata raggiunta un'emostasi adeguata, tenendo presente che il tempo richiesto per l'insorgenza dell'effetto terapeutico anticoagulante di edoxaban è 1 – 2 ore. Se durante o dopo l'intervento chirurgico non possono essere assunti medicinali orali, si deve considerare la somministrazione di un anticoagulante parenterale e poi passare a Lixiana per via orale una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici e trombolitici

L'uso concomitante di medicinali che influiscono sull'emostasi può aumentare il rischio di sanguinamento. Questi comprendono acido acetilsalicilico (ASA), inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂, altri agenti antitrombotici, terapia fibrinolitica e uso cronico di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (vedere paragrafo 4.5).

Protesi valvolari cardiache e stenosi mitralica da moderata a severa

Edoxaban non è stato studiato in pazienti con valvole cardiache meccaniche, in pazienti durante i 3 mesi successivi all'impianto di una bioprotesi valvolare cardiaca, con o senza fibrillazione atriale, o in pazienti con stenosi mitralica da moderata a severa. Pertanto, l'uso di edoxaban non è raccomandato in questi pazienti.

Pazienti con EP emodinamicamente instabili o pazienti che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare

Lixiana non è raccomandato in alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con embolia polmonare emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombolisi o embolectomia polmonare, poiché la sicurezza e l'efficacia di edoxaban non sono state stabilite in tali situazioni cliniche.

Pazienti con neoplasie attive

L'efficacia e la sicurezza di edoxaban nel trattamento e/o nella prevenzione della TEV nei pazienti con neoplasie attive non sono state stabilite.

Parametri di laboratorio relativi alla coagulazione

Anche se il trattamento con edoxaban non richiede il monitoraggio continuo, l'effetto anticoagulante può essere stimato mediante un dosaggio quantitativo calibrato dell'anti-fattore Xa, che può essere d'aiuto nel prendere una decisione clinica in situazioni particolari, come nei casi di sovradosaggio e di chirurgia d'urgenza (vedere anche paragrafo 5.2).

Edoxaban prolunga i test di coagulazione standard, quali tempo di protrombina (PT), l'INR e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), in conseguenza dell'inibizione dell'FXa. Tuttavia, le modifiche osservate in questi test di coagulazione, alle dosi terapeutiche previste, sono minime, soggette ad un alto grado di variabilità e non sono utili per il monitoraggio dell'effetto anticoagulante di edoxaban.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Edoxaban viene assorbito prevalentemente nella parte superiore del tratto gastrointestinale. Pertanto, i medicinali o le condizioni patologiche che aumentano lo svuotamento gastrico e la motilità intestinale possono ridurre la dissoluzione e l'assorbimento di edoxaban.

Inibitori della P-gp

Edoxaban è un substrato del trasportatore di efflusso P-gp. Negli studi di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di edoxaban con gli inibitori della P-gp ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo, chinidina o verapamil ha prodotto un aumento delle concentrazioni plasmatiche di edoxaban. L'uso concomitante di edoxaban con ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo richiede una riduzione della dose a 30 mg una volta al giorno. L'uso concomitante di edoxaban con chinidina, verapamil o amiodarone non richiede una riduzione della dose sulla base dei dati clinici (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di edoxaban con altri inibitori della P-gp, inclusi gli inibitori delle proteasi dell'HIV, non è stato studiato.

Durante l'uso concomitante con i seguenti inibitori della P-gp, Lixiana deve essere somministrato alla dose di 30 mg una volta al giorno:

- *Ciclosporina*: la somministrazione concomitante di una dose singola di ciclosporina da 500 mg con una dose singola di edoxaban da 60 mg ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban rispettivamente del 73% e del 74%.
- *Dronedarone*: dronedarone 400 mg due volte al giorno per 7 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 5, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban rispettivamente dell'85% e del 46%.
- *Eritromicina*: eritromicina 500 mg quattro volte al giorno per 8 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 7, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban rispettivamente dell'85% e del 68%.
- *Ketoconazolo*: ketoconazolo 400 mg una volta al giorno per 7 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 4, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban rispettivamente dell'87% e dell'89%.

Durante l'uso concomitante con i seguenti inibitori della P-gp, Lixiana è raccomandato alla dose di 60 mg una volta al giorno:

- *Chinidina*: chinidina 300 mg una volta al giorno i Giorni 1 e 4 e tre volte al giorno i Giorni 2 e 3, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 3, ha aumentato l'AUC di edoxaban nelle 24 ore del 77% e la C_{max} dell'85%.

- *Verapamil*: verapamil 240 mg una volta al giorno per 11 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 10, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban di circa il 53%.
- *Amiodarone*: la somministrazione concomitante di amiodarone 400 mg una volta al giorno con edoxaban 60 mg una volta al giorno ha aumentato l'AUC del 40% e la C_{max} del 66%. Questo risultato non è stato considerato clinicamente significativo. Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 condotto nella FANV, l'efficacia e la sicurezza sono risultate simili per i soggetti con o senza l'uso concomitante di amiodarone.

Induttori della P-gp

La somministrazione concomitante di edoxaban e dell'induttore della P-gp rifampicina ha determinato riduzione dell'AUC media e dell'emivita di edoxaban, con possibile riduzione dei suoi effetti farmacodinamici. L'uso concomitante di edoxaban e altri induttori della P-gp (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o iperico) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di edoxaban. Edoxaban deve essere usato con cautela in caso di somministrazione concomitante di induttori della P-gp.

Substrati della P-gp

Digossina: edoxaban 60 mg una volta al giorno nei Giorni da 1 a 14, con somministrazione concomitante di dosi giornaliere ripetute di digossina 0,25 mg due volte al giorno (Giorni 8 e 9) e 0,25 mg una volta al giorno (Giorni da 10 a 14), ha aumentato la C_{max} di edoxaban del 17%, senza effetti significativi sull'AUC o sulla clearance renale allo stato stazionario. Quando sono stati esaminati gli effetti di edoxaban anche sulla farmacocinetica di digossina, la C_{max} della digossina è risultata aumentata di circa il 28% e l'AUC del 7%. Questo dato non è stato considerato clinicamente rilevante. Non è necessaria una modifica della dose quando Lixiana è somministrato con digossina.

Anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici e FANS

Anticoagulanti: la somministrazione concomitante di edoxaban con altri anticoagulanti è controindicata a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.3).

Acido acetilsalicilico (ASA): la somministrazione concomitante di ASA (100 mg o 325 mg) ed edoxaban ha aumentato il tempo di sanguinamento rispetto alla somministrazione di ciascun medicinale da solo. La somministrazione concomitante di ASA ad alte dosi (325 mg) ha aumentato la C_{max} e l'AUC di edoxaban allo stato stazionario rispettivamente del 35% e 32%. L'uso cronico concomitante di ASA ad alte dosi (325 mg) con edoxaban non è raccomandato. La somministrazione concomitante di dosi di ASA superiori a 100 mg deve avvenire esclusivamente sotto supervisione medica.

Negli studi clinici, l'uso concomitante di ASA a basse dosi (≤ 100 mg/die), altri agenti antiaggreganti e tienopiridine era consentito e ha determinato un aumento di sanguinamento maggiore di due volte rispetto all'assenza di uso concomitante, sebbene in misura simile nei gruppi edoxaban e warfarin (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione concomitante di ASA a basse dosi (≤ 100 mg) non ha influito sul picco di esposizione o sull'esposizione totale di edoxaban, dopo dose singola o allo stato stazionario.

Edoxaban può essere somministrato in concomitanza con ASA a basse dosi (≤ 100 mg/die).

Inibitori dell'aggregazione piastrinica: nello studio ENGAGE AF-TIMI 48, l'uso concomitante di tienopiridine (ad es. clopidogrel) in monoterapia era consentito e ha determinato un aumento clinicamente rilevante del sanguinamento, sebbene con un minore rischio di sanguinamento per edoxaban rispetto a warfarin (vedere paragrafo 4.4).

L'esperienza sull'uso di edoxaban con duplice terapia antiaggregante o agenti fibrinolitici è molto limitata.

FANS: la somministrazione concomitante di naprossene ed edoxaban ha aumentato il tempo di sanguinamento rispetto alla somministrazione di ciascuno dei due medicinali da soli. Naprossene non

ha avuto alcun effetto sulla C_{max} e sull'AUC di edoxaban. Negli studi clinici la somministrazione concomitante di FANS ha determinato un aumento del sanguinamento clinicamente rilevante. L'uso cronico di FANS con edoxaban non è raccomandato.

Effetto di edoxaban su altri medicinali

Edoxaban ha aumentato del 28% la C_{max} di digossina somministrata in concomitanza, senza tuttavia influire sull'AUC. Edoxaban non ha avuto alcun effetto sulla C_{max} e sull'AUC di chinidina.

Edoxaban ha ridotto la C_{max} e l'AUC di verapamil somministrato in concomitanza rispettivamente del 14% e del 16%.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza e l'efficacia di edoxaban nelle donne in gravidanza non sono state stabilite. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Per la potenziale tossicità riproduttiva, il rischio emorragico intrinseco e l'evidenza che edoxaban attraversa la placenta, Lixiana è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con edoxaban.

Allattamento

La sicurezza e l'efficacia di edoxaban nelle donne che allattano non sono state stabilite. I dati ricavati dagli animali indicano che edoxaban è escreto nel latte materno. Pertanto, Lixiana è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con edoxaban per determinare gli effetti sulla fertilità in uomini e donne. In uno studio di fertilità maschile e femminile condotto nel ratto non sono stati osservati effetti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lixiana non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di edoxaban è stata valutata in due studi di fase 3, comprendenti 21.105 pazienti con FANV (studio ENGAGE AF-TIMI 48) e 8.292 pazienti con TEV (TVP ed EP) (studio Hokusai-VTE).

L'esposizione media a edoxaban 60 mg (inclusa la dose ridotta di 30 mg) è stata di 2,5 anni in 7.012 pazienti nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 e di 251 giorni in 4.118 pazienti nello studio Hokusai-VTE.

Reazioni avverse sono state manifestate da 2.256 (32,2%) pazienti trattati con edoxaban 60 mg (dose ridotta 30 mg) nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 e da 1.249 (30,3%) pazienti nello studio Hokusai-VTE.

In entrambi gli studi le reazioni avverse più comuni correlate al sanguinamento, con edoxaban 60 mg, sulla base delle aggiudicazioni, sono state emorragia dei tessuti molli cutanei (fino al 5,9%) ed epistassi (fino al 4,7%), mentre emorragia vaginale (9,0%) è stata la più comune reazione avversa correlata al sanguinamento solo nello studio Hokusai-VTE.

Il sanguinamento può verificarsi in qualsiasi sede e può essere di grado severo e addirittura fatale (vedere paragrafo 4.4).

Altre reazioni avverse comuni per edoxaban sono state anemia, eruzione cutanea e anomalie dei test di funzionalità epatica.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 fornisce l'elenco delle reazioni avverse osservate nei due studi registrativi di fase 3, nei pazienti con TEV (TVP ed EP) (studio Hokusai-VTE) e fibrillazione atriale (studio ENGAGE AF-TIMI 48), combinati per entrambe le indicazioni. Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi e frequenza, utilizzando la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Elenco delle reazioni avverse per FANV e TEV

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Anemia	Comune
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità	Non comune
Reazione anafilattica	Raro
Edema allergico	Raro
Patologie del sistema nervoso	
Emorragia intracranica	Non comune
Emorragia subaracnoidea	Raro
Patologie dell'occhio	
Emorragia della sclera/congiuntiva	Non comune
Emorragia intraoculare	Non comune
Patologie cardiache	
Emorragia pericardica	Raro
Patologie vascolari	
Altra emorragia	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Epistassi	Comune
Emottisi	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Emorragia del tratto gastrointestinale inferiore	Comune
Emorragia del tratto gastrointestinale superiore	Comune
Emorragia orale/faringea	Comune
Nausea	Comune
Emorragia retroperitoneale	Raro
Patologie epatobiliari	
Iperbilirubinemia	Comune
Aumento della gamma-glutamilttransferasi	Comune
Aumento della fosfatasi alcalina ematica	Non comune
Aumento delle transaminasi	Non comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Emorragia dei tessuti molli cutanei	Comune
Eruzione cutanea	Comune
Prurito	Comune
Orticaria	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Emorragia intramuscolare (senza sindrome compartimentale)	Raro
Emorragia intra-articolare	Raro
Patologie renali e urinarie	
Ematuria macroscopica/Emorragia uretrale	Comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Emorragia vaginale ¹	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Emorragia al sito di iniezione	Comune
Esami diagnostici	
Anomalie dei test della funzionalità epatica	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Emorragia nella sede dell'intervento	Non comune
Emorragia subdurale	Raro
Emorragia procedurale	Raro

¹ Le frequenze di segnalazione si basano sulla popolazione femminile nelle sperimentazioni cliniche. Emorragie vaginali sono state segnalate con frequenza comune nelle donne di età inferiore a 50 anni, mentre la frequenza è stata non comune nelle donne di età superiore a 50 anni.

Descrizione di particolari reazioni avverse

A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di Lixiana può essere associato a un aumento del rischio di emorragie occulte o conclamate in qualsiasi tessuto od organo, che possono indurre anemia post-emorragica. Segni, sintomi e severità (compreso l'esito fatale) variano a seconda della sede e del grado o dell'entità dell'emorragia e/o dell'anemia (vedere paragrafo 4.9 Gestione dell'emorragia). Negli studi clinici i sanguinamenti delle mucose (ad es. epistassi, sanguinamenti gastrointestinali e genito-urinari) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con edoxaban, in confronto al trattamento con AVK. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se ritenuto opportuno, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti. Il rischio emorragico può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con severa ipertensione arteriosa non controllata e/o sottoposti a trattamenti concomitanti con effetti sull'emostasi (vedere Rischio emorragico al paragrafo 4.4). Le mestruazioni possono essere di intensità e/o durata maggiore. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiori di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota. Con Lixiana sono state segnalate le note complicanze delle emorragie severe, come la sindrome compartimentale e la compromissione renale dovuta a ipoperfusione. Pertanto, nella valutazione delle condizioni dei pazienti in terapia anticoagulante occorre considerare l'eventualità di un'emorragia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di edoxaban può provocare emorragia. L'esperienza di casi di sovradosaggio è molto limitata.

Non è disponibile alcun antidoto specifico che possa antagonizzare gli effetti farmacodinamici di edoxaban.

In caso di sovradosaggio di edoxaban può essere presa in considerazione la somministrazione tempestiva di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento. Questa raccomandazione si basa sul trattamento standard del sovradosaggio di farmaci e sui dati disponibili con agenti simili, poiché l'uso di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento di edoxaban non è stato specificamente studiato nel programma clinico di questo medicinale.

Gestione dell'emorragia

Qualora si verificasse una complicanza emorragica in un paziente trattato con edoxaban, la successiva somministrazione di edoxaban deve essere posticipata oppure il trattamento deve essere interrotto, a seconda dei casi. Edoxaban ha un'emivita compresa tra circa 10 e 14 ore (vedere paragrafo 5.2). La gestione del paziente deve essere personalizzata in base alla severità e alla sede dell'emorragia. Secondo necessità, può essere effettuato un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi severa), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo dell'emorragia, il ripristino dei liquidi e il supporto emodinamico, la somministrazione di emoderivati (concentrati eritrocitari o plasma fresco congelato, a seconda dell'anemia o della coagulopatia associate) o di piastrine.

In caso di emorragia potenzialmente letale impossibile da controllare con misure quali trasfusione o emostasi, la somministrazione di concentrato di complesso protrombinico (PCC) a 4 fattori, alla dose di 50 UI/kg, si è dimostrata in grado di invertire gli effetti di Lixiana 30 minuti dopo il completamento dell'infusione.

Si può considerare anche la somministrazione di fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa). Tuttavia, l'esperienza clinica nell'uso di questo prodotto in soggetti trattati con edoxaban è limitata.

In base alla disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si deve considerare la possibilità di consultare un esperto di problemi della coagulazione.

Non si prevede che la protamina solfato e la vitamina K influiscano sull'attività anticoagulante di edoxaban.

Non vi è alcuna esperienza con agenti antifibrinolitici (acido tranexamico, acido aminocaproico) nei soggetti trattati con edoxaban. Non esistono né un razionale scientifico di un possibile beneficio né esperienze con gli emostatici sistemici (desmopressina, aprotinina) nei soggetti trattati con edoxaban. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che edoxaban sia dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antitrombotici, codice ATC: **non ancora assegnato**

Meccanismo d'azione

Edoxaban è un inibitore diretto, altamente selettivo e reversibile del fattore Xa, la serin proteasi situata nella via finale comune della cascata della coagulazione. Edoxaban inibisce il fattore Xa libero e

l'attività della protrombinasi. L'inibizione del fattore Xa nella cascata della coagulazione riduce la generazione di trombina, prolunga il tempo di coagulazione e riduce il rischio di formazione di trombi.

Effetti farmacodinamici

Edoxaban produce una rapida insorgenza degli effetti farmacodinamici entro 1-2 ore, che corrispondono al picco dell'esposizione ad edoxaban (C_{max}). Gli effetti farmacodinamici misurati dal dosaggio dell'attività anti-fattore Xa sono prevedibili e correlati alla dose e alla concentrazione di edoxaban. In conseguenza dell'inibizione dell'FXa, edoxaban prolunga anche il tempo di coagulazione in test quali tempo di protrombina (PT) e tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT). Le alterazioni osservate in questi test di coagulazione sono previste alla dose terapeutica; tuttavia, si tratta di alterazioni lievi, soggette a un elevato grado di variabilità e non sono utili per il monitoraggio dell'effetto anticoagulante di edoxaban.

Effetti dei marker della coagulazione in caso di passaggio dalla terapia con rivaroxaban, dabigatran o apixaban a edoxaban

Negli studi di farmacologia clinica, soggetti sani hanno ricevuto rivaroxaban 20 mg una volta al giorno, dabigatran 150 mg due volte al giorno o apixaban 5 mg due volte al giorno, seguiti da una dose singola di edoxaban di 60 mg il Giorno 4. È stato misurato l'effetto sul tempo di protrombina (PT) e su altri biomarker della coagulazione (ad es. anti-FXa, aPTT). Dopo il passaggio a edoxaban il Giorno 4, il PT risultava equivalente a quello del Giorno 3 di rivaroxaban e apixaban. Per dabigatran è stata osservata un'attività di aPTT più elevata dopo la somministrazione di edoxaban con precedente trattamento con dabigatran, rispetto a quella rilevata dopo il trattamento con edoxaban da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto all'effetto residuo del trattamento con dabigatran, tuttavia ciò non ha provocato un prolungamento del tempo di sanguinamento.

Sulla base dei dati sopra riportati, nel passaggio dal trattamento con questi anticoagulanti a edoxaban, la prima dose di edoxaban può essere somministrata nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva dell'anticoagulante precedente (vedere paragrafo 4.2).

Efficacia e sicurezza clinica

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica

Il programma clinico di edoxaban per la fibrillazione atriale è stato concepito per dimostrare l'efficacia e la sicurezza, in due gruppi, di due dosi di edoxaban, rispetto a warfarin, per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare e a rischio moderato-alto di ictus ed eventi embolici sistemici (EES).

Nello studio registrativo ENGAGE AF-TIMI 48 (uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e double-dummy, a gruppi paralleli, event-driven), 21.105 soggetti con punteggio CHADS₂ medio di 2,8 sono stati randomizzati al gruppo di trattamento con edoxaban 30 mg una volta al giorno, al gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg una volta al giorno o a warfarin. In entrambi i gruppi di trattamento con edoxaban la dose è stata dimezzata se i soggetti presentavano uno o più dei seguenti fattori clinici: compromissione renale moderata (CrCL 30 – 50 ml/min), basso peso corporeo (≤ 60 kg) o uso concomitante di inibitori specifici della P-gp (verapamil, chinidina, dronedarone).

L'endpoint primario di efficacia era l'insieme di ictus ed EES. Gli endpoint secondari di efficacia comprendevano: insieme di ictus, EES e mortalità cardiovascolare (CV); evento avverso cardiovascolare maggiore (MACE), ossia l'insieme di infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, EES non fatale e morte per causa CV o sanguinamento; insieme di ictus, EES e mortalità per tutte le cause.

L'esposizione mediana al farmaco di studio per i due gruppi di trattamento con edoxaban 60 mg e 30 mg è stata di 2,5 anni. Il follow-up mediano per i due gruppi di trattamento con edoxaban 60 mg e 30 mg è stato di 2,8 anni. L'esposizione mediana in anni-soggetto è stata pari a 15.471 e 15.840 rispettivamente per il gruppo di trattamento con 60 mg e con 30 mg; il follow-up mediano in anni-soggetto è stato pari a 19.191 e 19.216 rispettivamente per il gruppo di trattamento con 60 mg e con 30 mg.

Nel gruppo warfarin, la mediana del TTR (tempo nell'intervallo terapeutico, INR da 2,0 a 3,0) è stata del 68,4%.

L'analisi di efficacia principale era finalizzata a dimostrare la non-inferiorità di edoxaban, rispetto a warfarin, sul primo ictus o EES verificatosi durante il trattamento o entro 3 giorni dall'ultima dose assunta nella popolazione Intent-To-Treat modificata (mITT). Edoxaban 60 mg è risultato non-inferiore a warfarin per l'endpoint primario di efficacia di ictus o EES (il limite superiore del CI 97,5% dell'HR era al di sotto del margine di non-inferiorità prespecificato di 1,38 (Tabella 4).

Tabella 4: Ictus ed eventi embolici sistemici nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, in trattamento)

Endpoint primario	Edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) (N = 7.012)	Warfarin (N = 7.012)
Primo ictus/EES^a		
n	182	232
Frequenza di eventi (%/a) ^b	1,18	1,50
HR (CI 97,5%)	0,79 (0,63, 0,99)	
Valore p per la non-inferiorità ^c	< 0,0001	
Primo ictus ischemico		
n	135	144
Frequenza di eventi (%/a) ^b	0,87	0,93
HR (CI 95%)	0,94 (0,75, 1,19)	
Primo ictus emorragico		
n	40	76
Frequenza di eventi (%/a) ^b	0,26	0,49
HR (CI 95%)	0,53 (0,36, 0,78)	
Primo EES		
n (%/a) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (CI 95%)	0,62 (0,26, 1,50)	

Sigle: HR = hazard ratio vs warfarin, CI = intervallo di confidenza, n = numero di eventi, mITT = Intent-To-Treat modificata, N = numero di soggetti nella popolazione mITT, EES = evento embolico sistemico, a = anno.

^a Un soggetto può essere rappresentato su più righe.

^b La frequenza di eventi (%/a) è calcolata come numero di eventi/esposizione in anni-soggetto.

^c Il valore di p a due code si basa sul margine di non-inferiorità di 1,38.

Nel periodo di studio complessivo nella popolazione ITT (insieme di analisi per dimostrare la superiorità), ictus ed EEP confermati come tali si sono verificati in 296 soggetti nel gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg (1,57% per anno) e 337 soggetti nel gruppo warfarin (1,80% per anno). Rispetto ai soggetti trattati con warfarin, l'HR nel gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg è stato pari a 0,87 (CI 99%: 0,71, 1,07, p = 0,08 per la superiorità).

Nelle analisi dei sottogruppi, per i soggetti nel gruppo di trattamento con 60 mg in cui la dose era stata ridotta a 30 mg nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (per peso corporeo ≤ 60 kg, compromissione moderata della funzionalità renale o uso concomitante di inibitori della P-gp), la frequenza di eventi è stata: 2,29% per anno per l'endpoint primario, rispetto alla frequenza di eventi del 2,66% per anno per i soggetti abbinati nel gruppo warfarin [HR (CI 95%): 0,86 (0,66, 1,13)].

I risultati di efficacia per i principali sottogruppi prespecificati (con riduzione della dose, se richiesto), comprendenti età, peso corporeo, sesso, stato della funzionalità renale, precedente ictus o TIA, diabete e inibitori della P-gp, erano in generale coerenti con i risultati primari di efficacia per la popolazione complessiva studiata nella sperimentazione.

L'hazard ratio (edoxaban 60 mg vs warfarin) per l'endpoint primario nei centri con un tempo di INR nel range target (INR TTR) medio inferiore per warfarin è stato 0,73-0,80 per i 3 quartili più bassi (INR TTR da $\leq 57,7\%$ a $\leq 73,9\%$). È stato pari a 1,07 nei centri con il migliore controllo della terapia con warfarin (4°quartile con più del 73,9% dei valori di INR nel range terapeutico).

Vi è stata un'interazione statisticamente significativa tra l'effetto di edoxaban, rispetto a warfarin, sull'esito primario dello studio (ictus/EES) e la funzionalità renale (valore p 0,0042; mITT, periodo di studio complessivo).

La tabella 5 riporta ictus ischemici/EES per categoria di clearance della creatinina nei pazienti con FANV in ENGAGE AF-TIMI 48. In corrispondenza di un aumento della CrCL vi è una riduzione del tasso di eventi in entrambi i gruppi di trattamento.

Tabella 5: Numero di ictus ischemici/EES per categoria di clearance della creatinina in ENGAGE AF-TIMI 48, mITT, periodo di studio complessivo

Sottogruppo CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg N = 7.012			Warfarin N = 7.012			HR (CI 95%)
	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	
da ≥ 30 a ≤ 50	1.302	63	1,89	1.305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
da > 50 a ≤ 70	2.093	85	1,51	2.106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
da > 70 a ≤ 90	1.661	45	0,99	1.703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
da > 90 a ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
da > 110 a ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Sigle: N = numero di soggetti popolazione mITT periodo di studio complessivo; n = numero di pazienti nel sottogruppo

*HR non calcolato se il numero di eventi è < 5 in un gruppo di trattamento.

All'interno dei sottogruppi per funzionalità renale, i risultati per gli endpoint secondari di efficacia erano coerenti con quelli rilevati per l'endpoint primario.

I test di superiorità sono stati eseguiti sul periodo di studio complessivo ITT.

Ictus ed EES si sono verificati in un numero minore di soggetti nel gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg rispetto al gruppo warfarin (rispettivamente 1,57% e 1,80% per anno), con un HR di 0,87 (CI 99%: 0,71, 1,07, p = 0,0807 per la superiorità).

Con riferimento agli endpoint compositi prespecificati per il confronto fra il gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg e warfarin, l'HR (CI 99%) per ictus, EES e mortalità CV è stato 0,87 (0,76, 0,99), per MACE 0,89 (0,78, 1,00) e per ictus, EES e mortalità per tutte le cause 0,90 (0,80, 1,01).

I risultati per la mortalità per tutte le cause (decessi confermati) nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 sono stati 769 (3,99% per anno) per i soggetti trattati con edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta), rispetto a 836 (4,35% per anno) per warfarin [HR (CI 95%): 0,91 (0,83, 1,01)].

Mortalità per tutte le cause (decessi confermati dai responsabili della valutazione) per sottogruppi di funzionalità renale (edoxaban vs warfarin): CrCL da 30 a \leq 50 ml/min [HR (CI 95%): 0,81 (0,68, 0,97)]; CrCL da $>$ 50 a $<$ 80 ml/min [HR (CI 95%): 0,87 (0,75, 1,02)]; CrCL \geq 80 ml/min [HR (CI 95%): 1,15 (0,95, 1,40)].

Nel trattamento con edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) la frequenza di mortalità cardiovascolare è risultata inferiore rispetto a warfarin [HR (CI 95%): 0,86 (0,77, 0,97)].

Dati di efficacia confermati per la mortalità cardiovascolare per sottogruppi di funzionalità renale (edoxaban vs warfarin): CrCL da 30 a \leq 50 ml/min [HR (CI 95%): 0,80 (0,65, 0,99)]; CrCL da $>$ 50 a $<$ 80 ml/min [HR (CI 95%): 0,75 (0,62, 0,90)]; CrCL \geq 80 ml/min [HR (CI 95%): 1,16 (0,92, 1,46)],

Sicurezza nei pazienti con FANV nello studio ENGAGE AF-TIMI 48

L'endpoint primario di sicurezza è stato il sanguinamento maggiore.

Vi è stata una significativa riduzione del rischio a favore del gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg rispetto al gruppo warfarin per quanto riguarda il sanguinamento maggiore (rispettivamente 2,75% e 3,43% per anno) [HR (CI 95%): 0,80 (0,71, 0,91); $p = 0,0009$], l'emorragia intracranica (rispettivamente 0,39%, e 0,85% per anno) [HR (CI 95%): 0,47 (0,34, 0,63); $p < 0,0001$] e altri tipi di sanguinamento (Tabella 6).

Anche la riduzione di emorragie fatali è stata significativa per il gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg rispetto al gruppo warfarin (0,21% e 0,38%) [HR (CI 95%): 0,55 (0,36, 0,84); $p = 0,0059$ per la superiorità], soprattutto a causa della riduzione di emorragie intracraniche fatali [HR (CI 95%): 0,58 (0,35, 0,95); $p = 0,0312$].

Tabella 6: Eventi di sanguinamento nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 – Analisi della sicurezza in trattamento

	Edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) (N = 7.012)	Warfarin (N = 7.012)
Sanguinamento maggiore		
n	418	524
Frequenza di eventi (%/a) ^a	2,75	3,43
HR (CI 95%)	0,80 (0,71, 0,91)	
p	0,0009	
EIC^b		
n	61	132
Frequenza di eventi (%/a) ^a	0,39	0,85
HR (CI 95%)	0,47 (0,34, 0,63)	
Sanguinamento fatale		
n	32	59
Frequenza di eventi (%/a) ^a	0,21	0,38
HR (CI 95%)	0,55 (0,36, 0,84)	
Sanguinamento CRNM		
n	1.214	1.396
Frequenza di eventi (%/a) ^a	8,67	10,15
HR (CI 95%)	0,86 (0,80, 0,93)	
Qualsiasi sanguinamento confermato^c		
n	1.865	2.114
Frequenza di eventi (%/a) ^a	14,15	16,40
HR (CI 95%)	0,87 (0,82, 0,92)	

Sigle: EIC = emorragia intracranica, HR = hazard ratio vs warfarin, CI = intervallo di confidenza, CRNM = clinicamente rilevante non maggiore, n = numero di soggetti con eventi, N = numero di soggetti nella popolazione di sicurezza, a = anno.

^a La frequenza di eventi (%/a) è calcolata come numero di eventi/esposizione in anni-soggetto.

^b EIC comprende ictus emorragico primario, emorragia subaracnoidea, emorragia epi/subdurale e ictus ischemico con evoluzione emorragica maggiore. Tutte le EIC riportate nelle schede eCRF per sanguinamento cerebrovascolare e non-intracranico, confermate dai responsabili della valutazione, sono incluse nel conteggio delle EIC.

^c “Qualsiasi sanguinamento confermato” comprende quelli definiti come clinicamente conclamati dal responsabile della valutazione.

Nota: Un soggetto può essere incluso in più sottocategorie se ha manifestato un evento per tali categorie.

Il primo evento di ciascuna categoria è incluso nell’analisi.

Le tabelle 7, 8 e 9 mostrano rispettivamente emorragie maggiori, fatali e intracraniche, per categoria di clearance della creatinina, nei pazienti affetti da FANV nello studio ENGAGE AF-TIMI 48. In corrispondenza di un aumento della CrCL vi è una riduzione del tasso di eventi in entrambi i gruppi di trattamento.

Tabella 7: Numero di eventi di sanguinamento maggiore per categoria di clearance della creatinina in ENGAGE AF-TIMI 48, analisi della sicurezza in trattamento^a

Sottogruppo CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (CI 95%)
	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	
da ≥ 30 a ≤ 50	1.302	96	3,91	1.305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
da > 50 a ≤ 70	2.093	148	3,31	2.106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
da > 70 a ≤ 90	1.661	108	2,88	1.703	119	3,08	0,93 (0,72, 1,21)
da > 90 a ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34, 0,84)
da > 110 a ≤ 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)

Tabella 8: Numero di eventi di emorragia fatale per categoria di clearance della creatinina in ENGAGE AF-TIMI 48, analisi della sicurezza in trattamento^a

Sottogruppo CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (CI 95%)
	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	
da ≥ 30 a ≤ 50	1.302	9	0,36	1.305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
da > 50 a ≤ 70	2.093	8	0,18	2.106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
da > 70 a ≤ 90	1.661	10	0,26	1.703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
da > 90 a ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
da > 110 a ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabella 9: Numero di eventi di emorragia intracranica per categoria di clearance della creatinina in ENGAGE AF-TIMI 48, analisi della sicurezza in trattamento^a

Sottogruppo CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (CI 95%)
	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	
da ≥ 30 a ≤ 50	1.302	16	0,64	1.305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
da > 50 a ≤ 70	2.093	19	0,42	2.106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
da > 70 a ≤ 90	1.661	17	0,44	1.703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
da > 90 a ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
da > 110 a ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Sigle: N = numero di soggetti popolazione mITT periodo di studio complessivo;

n = numero di pazienti nel sottogruppo

*HR non calcolato se il numero di eventi è < 5 in un gruppo di trattamento.

^a In trattamento: tempo dalla prima dose del farmaco di studio all'ultima dose più 3 giorni.

Nelle analisi dei sottogruppi, per i soggetti nel gruppo di trattamento con 60 mg in cui la dose era stata ridotta a 30 mg nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (per peso corporeo ≤ 60 kg, compromissione renale moderata o uso concomitante di inibitori della P-gp), 104 (3,05% per anno) dei soggetti trattati con edoxaban a dose ridotta da 30 mg e 166 (4,85% per anno) dei soggetti trattati con warfarin a dose ridotta hanno manifestato un evento di sanguinamento maggiore [HR (CI 95%): 0,63 (0,50, 0,81)].

Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 si è registrato un miglioramento significativo dell'outcome clinico netto (primo ictus, EES, sanguinamento maggiore o mortalità per tutte le cause; popolazione mITT, periodo di studio complessivo) a favore di edoxaban, HR (CI 95%): 0,89 (0,83, 0,96); p = 0,0024, quando il gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg è stato confrontato con warfarin.

Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (TEV)

Il programma clinico di edoxaban per la tromboembolia venosa (TEV) è stato concepito per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di edoxaban nel trattamento di TEV ed EP e nella prevenzione delle recidive di TVP ed EP.

Nello studio registrativo Hokusai-VTE, 8.292 soggetti sono stati randomizzati a ricevere una terapia iniziale con eparina (enoxaparina o eparina non frazionata), seguita da edoxaban 60 mg una volta al giorno o il farmaco di confronto. Nel braccio di confronto, i soggetti hanno ricevuto una terapia iniziale con eparina in concomitanza con warfarin, titolata a un INR target di 2,0-3,0, seguita da warfarin da solo. La durata del trattamento era compresa fra 3 e 12 mesi ed era stabilita dallo sperimentatore sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente.

La maggior parte dei pazienti trattati con edoxaban era caucasica (69,6%) e asiatica (21,0%), il 3,8% era nero, mentre il 5,3% era classificato come Altra razza.

La durata della terapia è stata di almeno 3 mesi per 3.718 (91,6%) soggetti del gruppo edoxaban vs 3.727 (91,4%) soggetti del gruppo warfarin; di almeno 6 mesi per 3.495 (86,1%) soggetti del gruppo edoxaban vs 3.491 (85,6%) soggetti del gruppo warfarin; e di 12 mesi per 1.643 (40,5%) soggetti del gruppo edoxaban vs 1.659 (40,4%) soggetti del gruppo warfarin.

L'endpoint primario di efficacia è stato la recidiva di TEV sintomatica, definita come l'insieme di recidiva di TVP sintomatica, EP sintomatica non fatale ed EP fatale, nei soggetti durante il periodo di studio di 12 mesi. Gli endpoint secondari di efficacia comprendevano l'endpoint clinico composito di recidiva di TEV e mortalità per tutte le cause.

Edoxaban 30 mg una volta al giorno è stato utilizzato per i soggetti che presentavano uno o più dei fattori clinici seguenti: compromissione renale moderata (CrCL 30 – 50 ml/min), basso peso corporeo (≤ 60 kg), uso concomitante di inibitori specifici della P-gp.

Nello studio Hokusai-VTE (Tabella 10) edoxaban si è dimostrato non-inferiore a warfarin per l'endpoint primario di efficacia, la recidiva di TEV, che si è verificata in 130 dei 4.118 soggetti (3,2%) del gruppo edoxaban, rispetto a 146 dei 4.122 soggetti (3,5%) del gruppo warfarin [HR (CI 95%): 0,89 (0,70, 1,13); p < 0,0001 per la non-inferiorità]. Nel gruppo warfarin, la mediana del tempo nell'intervallo terapeutico (TTR) (INR da 2,0 a 3,0) è stata del 65,6%. Per i soggetti che presentavano EP (con o senza TVP), 47 soggetti del gruppo edoxaban (2,8%) e 65 soggetti del gruppo warfarin (3,9%) hanno avuto una recidiva di TEV [HR (CI 95%): 0,73 (0,50, 1,06)].

Tabella 10: Risultati di efficacia dello studio Hokusai-VTE - popolazione mITT, periodo di studio complessivo

Endpoint primario^a	Edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) (N = 4.118)	Warfarin (N = 4.122)	Edoxaban vs warfarin HR (CI 95%)^b valore p^c
Tutti i soggetti con recidiva di TEV sintomatica ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) valore p < 0,0001 (non inferiorità)
EP con o senza TVP	73 (1,8)	83 (2,0)	
EP fatale/Decesso per cui EP non può essere esclusa	24 (0,6)	24 (0,6)	
EP non fatale	49 (1,2)	59 (1,4)	
Solo TVP	57 (1,4)	63 (1,5)	

Sigle: CI = intervallo di confidenza; TVP = trombosi venosa profonda; mITT = Intent-To-Treat modificata; HR = hazard ratio vs warfarin; n = numero di soggetti con eventi; N = numero di soggetti nella popolazione mITT; EP = embolia polmonare; TEV = eventi di tromboembolia venosa.

- ^a L'endpoint primario di efficacia è la recidiva di TEV sintomatica confermata (ossia l'endpoint composito di TVP, EP non fatale ed EP fatale).
- ^b L'HR e il CI a due code si basano sul modello di regressione a rischi proporzionali di Cox, comprendendo trattamento e i seguenti fattori di stratificazione della randomizzazione come covariate: presenza di diagnosi (EP con o senza TVP, solo TVP), fattori di rischio al basale (fattori temporanei, tutti gli altri) e la necessità di una dose di edoxaban 30 mg/edoxaban placebo alla randomizzazione (sì/no).
- ^c Il valore p è per il margine di non-inferiorità predefinito di 1,5.

Tra i soggetti in cui la dose era stata ridotta a 30 mg (principalmente per basso peso corporeo o funzionalità renale), 15 soggetti trattati con edoxaban (2,1%) e 22 soggetti trattati con warfarin (3,1%) hanno avuto una recidiva di TEV [HR (CI 95%: 0,69 (0,36, 1,34)].

L'endpoint composito secondario di recidiva di TEV e mortalità per tutte le cause si è verificato in 138 soggetti (3,4%) nel gruppo edoxaban e 158 soggetti (3,9%) nel gruppo warfarin [HR (CI 95%: 0,87 (0,70, 1,10)].

I risultati per la mortalità per tutte le cause (decessi confermati) nello studio Hokusai-VTE sono stati 136 (3,3%) per i soggetti che assumevano edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta), rispetto a 130 (3,2%) per warfarin.

Nell'analisi dei sottogruppi prespecificati di soggetti con EP, in 447 (30,6%) e 483 (32,2%) soggetti trattati rispettivamente con edoxaban e warfarin è stata identificata la presenza di EP ed NT-proBNP (N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide) \geq 500 pg/ml. L'endpoint primario di efficacia si è verificato in 14 (3,1%) e 30 (6,2%) soggetti trattati rispettivamente con edoxaban e warfarin [HR (CI 95%): 0,50 (0,26, 0,94)].

I risultati di efficacia per i principali sottogruppi prespecificati (con riduzione della dose, se richiesto), comprendenti età, peso corporeo, sesso e stato della funzionalità renale, erano coerenti con i risultati primari di efficacia per la popolazione complessiva studiata nella sperimentazione.

Sicurezza nei pazienti con TEV (TVP ed EP) nello studio Hokusai-VTE

L'endpoint primario di sicurezza era il sanguinamento clinicamente rilevante (maggiore o clinicamente rilevante non maggiore).

La Tabella 11 riassume gli eventi di sanguinamento confermati per l'analisi della sicurezza nel periodo di trattamento.

Vi è stata una significativa riduzione del rischio a favore di edoxaban rispetto a warfarin per l'endpoint primario di sicurezza di sanguinamento clinicamente rilevante, un insieme di sanguinamento maggiore o sanguinamento clinicamente rilevante non maggiore (CRNM), verificatosi in 349 soggetti su 4.118 (8,5%) nel gruppo edoxaban e in 423 soggetti su 4.122 (10,3%) nel gruppo warfarin [HR (CI 95%): 0,81 (0,71, 0,94); p = 0,004 per la superiorità].

Tabella 11: Eventi di sanguinamento nello studio Hokusai-VTE - Analisi della sicurezza nel periodo di trattamento^a

	Edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) (N = 4.118)	Warfarin (N = 4.122)
Sanguinamento clinicamente rilevante (maggiore e CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (CI 95%)	0,81 (0,71, 0,94)	
p	0,004 (per la superiorità)	
Sanguinamento maggiore n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (CI 95%)	0,84 (0,59, 1,21)	
EIC fatale	0	6 (0,1)
EIC non fatale	5 (0,1)	12 (0,3)
Sanguinamento CRNM		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (CI 95%)	0,80 (0,68, 0,93)	
Tutti gli eventi di sanguinamento		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
HR (CI 95%)	0,82 (0,75, 0,90)	

Sigle: EIC = emorragia intracranica, HR = hazard ratio vs warfarin; CI = intervallo di confidenza; N = numero di soggetti nella popolazione per la sicurezza, n = numero di eventi, CRNM = clinicamente rilevante non maggiore

^a Periodo di trattamento: tempo dalla prima dose del farmaco in studio all'ultima dose più 3 giorni.

^b Endpoint primario di sicurezza: sanguinamento clinicamente rilevante (insieme di sanguinamento maggiore e clinicamente rilevante non maggiore).

Nelle analisi dei sottogruppi, per i soggetti in cui la dose era stata ridotta a 30 mg nello studio Hokusai-VTE, per peso corporeo ≤ 60 kg, compromissione renale moderata o uso concomitante di inibitori della P-gp, 58 (7,9%) dei soggetti trattati con edoxaban a dose ridotta da 30 mg e 92 (12,8%) dei soggetti trattati con warfarin hanno manifestato un evento di sanguinamento maggiore o evento CRNM [HR (95%): 0,62 (0,44, 0,86)].

Nello studio Hokusai-VTE l'HR (CI 95%) per l'outcome clinico netto (ricidiva di TEV, sanguinamento maggiore o mortalità per tutte le cause; popolazione mITT, periodo di studio complessivo) è stato 1,00 (0,85, 1,18), quando edoxaban è stato confrontato con warfarin.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con edoxaban in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione della trombosi arteriosa, il trattamento della tromboembolia e la prevenzione della tromboembolia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Edoxaban viene assorbito con picco di concentrazione plasmatica raggiunto entro 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta è di circa il 62%. Il cibo aumenta il picco di esposizione in misura variabile, ma ha un effetto minimo sull'esposizione totale. Edoxaban è stato somministrato con o senza cibo nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 e nello studio Hokusai-VTE. Edoxaban è scarsamente solubile a un pH di 6,0 o superiore. La somministrazione concomitante di inibitori della pompa protonica non ha avuto alcun effetto rilevante sull'esposizione ad edoxaban.

Distribuzione

La disposizione è bifasica. Il volume di distribuzione medio è 107 l (DS 19,9). Il legame alle proteine plasmatiche *in vitro* è di circa il 55%. Non vi è un accumulo clinicamente rilevante di edoxaban (rapporto di accumulo 1,14) con la monosomministrazione giornaliera. Le concentrazioni allo stato stazionario si raggiungono entro 3 giorni.

Biotrasformazione

Edoxaban immodificato è la forma predominante nel plasma. Edoxaban è metabolizzato per idrolisi (mediata dalla carbossilesterasi 1), coniugazione od ossidazione da parte del CYP3A4/5 (< 10%). Edoxaban ha tre metaboliti attivi; il metabolita predominante (M-4), formato per idrolisi, è attivo e raggiunge meno del 10% dell'esposizione del composto originario nei soggetti sani. L'esposizione agli altri metaboliti è inferiore al 5%. Edoxaban è un substrato per il trasportatore di efflusso glicoproteina P (P-gp), ma non è substrato per i trasportatori di captazione, quali il polipeptide trasportatore di anioni organici OATP1B1, i trasportatori di anioni organici OAT1 o OAT3 o il trasportatore di cationi organici OCT2. Il suo metabolita attivo è un substrato per OATP1B1.

Eliminazione

Nei soggetti sani la clearance totale è stimata in 22 (\pm 3) l/ora; il 50% viene eliminato per via renale (11 l/ora). La clearance renale rappresenta circa il 35% della dose somministrata. Il metabolismo e l'escrezione biliare/intestinale costituiscono la clearance rimanente. Il $t_{1/2}$ per la somministrazione orale è 10-14 ore.

Linearità/non linearità

Edoxaban presenta una farmacocinetica approssimativamente proporzionale alla dose, per dosi da 15 mg a 60 mg, nei soggetti sani.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Tenendo conto della funzionalità renale e del peso corporeo, l'età non ha avuto un effetto addizionale clinicamente significativo sulla farmacocinetica di edoxaban in un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio registrativo di fase 3 nella FANV (ENGAGE AF-TIMI 48).

Sesso

Tenendo conto del peso corporeo, il sesso non ha avuto un effetto addizionale clinicamente significativo sulla farmacocinetica di edoxaban in un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio di fase 3 nella FANV (ENGAGE AF-TIMI 48).

Origine etnica

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio ENGAGE AF-TIMI 48, l'esposizione massima e totale in pazienti asiatici e non asiatici sono state sovrapponibili.

Compromissione renale

L'AUC plasmatica per i soggetti con compromissione renale lieve (CrCL > 50 - 80 ml/min), moderata (CrCL 30 - 50 ml/min) e severa (CrCL < 30 ml/min, ma non sottoposti a dialisi) risultava aumentata rispettivamente del 32%, 74% e 72%, in confronto con i soggetti con funzionalità renale nella norma.

Nei pazienti con compromissione renale, il profilo dei metaboliti si modifica e si forma una maggiore quantità di metaboliti attivi.

Esiste una correlazione lineare tra la concentrazione plasmatica di edoxaban e l'attività anti-FXa, indipendentemente dalla funzionalità renale.

I soggetti con ESRD sottoposti a dialisi peritoneale hanno avuto un'esposizione totale superiore del 93% rispetto ai soggetti sani.

I modelli di farmacocinetica di popolazione indicano che l'esposizione è pressoché doppia nei pazienti con compromissione renale severa (CrCL 15-29 ml/min), rispetto ai pazienti con funzionalità renale nella norma.

Attività anti-FXa per categoria di CrCL

La tabella 12 seguente mostra l'attività anti-fattore Xa di edoxaban per categoria di CrCL per ogni indicazione.

Tabella 12: Attività anti-FXa di edoxaban in base alla clearance della creatinina

Dose di edoxaban	CrCL (ml/min)	Attività anti-FXa di edoxaban post-somministrazione (UI/ml) ¹	Attività anti-FXa di edoxaban pre-somministrazione (UI/ml) ²
Mediana [intervallo 2,5 - 97,5%]			
Prevenzione di ictus ed embolia sistemica: FANV			
30 mg QD	da ≥ 30 a ≤ 50	2,92 [0,33 - 5,88]	0,53 [0,11 - 2,06]
60 mg QD*	da > 50 a ≤ 70	4,52 [0,38 - 7,64]	0,83 [0,16 - 2,61]
	da > 70 a ≤ 90	4,12 [0,19 - 7,55]	0,68 [0,05 - 2,33]
	da > 90 a ≤ 110	3,82 [0,36 - 7,39]	0,60 [0,14 - 3,57]
	da > 110 a ≤ 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]
Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (TEV)			
30 mg QD	da ≥ 30 a ≤ 50	2,21 [0,14 - 4,47]	0,22 [0,00 - 1,09]
60 mg QD*	da > 50 a ≤ 70	3,42 [0,19 - 6,13]	0,34 [0,00 - 3,10]
	da > 70 a ≤ 90	2,97 [0,24 - 5,82]	0,24 [0,00 - 1,77]
	da > 90 a ≤ 110	2,82 [0,14 - 5,31]	0,20 [0,00 - 2,52]
	da > 110 a ≤ 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]

*Riduzione della dose a 30 mg per basso peso corporeo ≤ 60 kg o somministrazione concomitante di specifici inibitori della P-glicoproteina (P-gp)

¹ Post-somministrazione è equivalente alla C_{max} (i campioni post-somministrazione sono stati prelevati 1-3 ore dopo la somministrazione di edoxaban)

² Pre-somministrazione è equivalente alla C_{\min}

Anche se il trattamento con edoxaban non richiede il monitoraggio di routine, l'effetto anticoagulante può essere stimato mediante un dosaggio quantitativo calibrato dell'anti-fattore Xa, che può essere utile in situazioni eccezionali in cui conoscere l'esposizione a edoxaban può aiutare a prendere una decisione clinica, come nei casi di sovradosaggio e di chirurgia d'urgenza (vedere anche paragrafo 4.4).

Emodialisi

Una seduta di emodialisi di 4 ore ha ridotto l'esposizione totale di edoxaban di meno del 9%.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata la farmacocinetica e la farmacodinamica sono risultate sovrapponibili a quelle del gruppo di controllo di soggetti sani abbinati. Edoxaban non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio ENGAGE AF-TIMI 48 nella FANV, la C_{\max} e l'AUC nei pazienti con peso corporeo mediano basso (55 kg) sono risultate aumentate rispettivamente del 40% e del 13% rispetto ai pazienti con peso corporeo mediano elevato (84 kg). Negli studi clinici di fase 3 (sia per l'indicazione FANV sia per TEV), i pazienti con peso corporeo ≤ 60 kg sono stati trattati con una dose di edoxaban ridotta del 50% e hanno presentato un'efficacia simile e sanguinamento minore rispetto a warfarin.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

PT, INR, aPTT e anti-fattore Xa mostrano una correlazione lineare con le concentrazioni di edoxaban.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno o fototossicità.

Tossicologia della riproduzione

Edoxaban ha determinato emorragia vaginale a dosi elevate nel ratto e nel coniglio, ma non ha avuto effetti sulle capacità riproduttive dei ratti genitori.

Nel ratto, non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile.

Negli studi sulla riproduzione negli animali, i conigli hanno evidenziato una maggiore incidenza di anomalie della colecisti a una dose di 200 mg/kg, pari a circa 65 volte la dose umana massima raccomandata di 60 mg/die, sulla base della superficie corporea totale in mg/m^2 . Un aumento delle perdite post-impianto si è verificato rispettivamente nei ratti a 300 mg/kg/die (circa 49 volte la dose umana massima raccomandata) e nei conigli a 200 mg/kg/die (circa 65 volte la dose umana massima raccomandata).

Edoxaban era escreto nel latte di ratto.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Il principio attivo edoxaban tosilato persiste nell'ambiente (per istruzioni sullo smaltimento, vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Mannitolo (E421)
Amido pregelatinizzato
Crospovidone
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Macrogol 8000
Titanio biossido (E171)
Talco
Cera carnauba
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio. Confezioni da 10 compresse rivestite con film.
Blister divisibili per dose unitaria in PVC/alluminio da 10 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/993/001

EU/1/15/993/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lixiana 30 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di edoxaban (come tosilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film rotonde, di colore rosa (8,5 mm di diametro), con impresso "DSC L30".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA).

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti (vedere paragrafo 4.4 per i pazienti con EP emodinamicamente instabili).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica

La dose raccomandata è 60 mg di edoxaban una volta al giorno.

Nei pazienti affetti da FANV la terapia con edoxaban deve essere continuata a lungo termine.

Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (TEV)

La dose raccomandata è 60 mg di edoxaban una volta al giorno, dopo l'uso iniziale di un anticoagulante per via parenterale per almeno 5 giorni (vedere paragrafo 5.1). Edoxaban e l'anticoagulante iniziale per via parenterale non devono essere somministrati contemporaneamente. La durata della terapia per il trattamento di TVP ed EP (tromboembolia venosa, TEV) e per la prevenzione delle recidive di TEV deve essere personalizzata dopo una attenta valutazione dei benefici del trattamento rispetto al rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento di breve durata (almeno 3 mesi) si deve basare su fattori di rischio transitori (come ad esempio recente intervento chirurgico, trauma, immobilizzazione), mentre una durata prolungata si deve basare su fattori di rischio permanenti, quali TVP o EP idiopatica.

Per la FANV e la TEV la dose raccomandata è 30 mg di edoxaban una volta al giorno, nei pazienti con uno o più dei fattori clinici seguenti:

- compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina (CrCL) 15 - 50 ml/min)
- basso peso corporeo ≤ 60 kg
- uso concomitante dei seguenti inibitori della glicoproteina P (P-gp): ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo.

Tabella 1: Riassunto della posologia nella FANV e nella TEV (TVP ed EP)

Guida riassuntiva per la somministrazione		
Dose raccomandata		60 mg una volta al giorno
Raccomandazione sulla dose per i pazienti con uno o più dei fattori clinici seguenti:		
Compromissione renale	<i>Moderata o severa (CrCL 15 - 50 ml/min)</i>	30 mg una volta al giorno
Basso peso corporeo	≤ 60 kg	
Inibitori della P-gp	<i>Ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo</i>	

Dimenticanza di una dose

In caso di dimenticanza di una dose di Lixiana, il paziente deve assumere la dose immediatamente e continuare il giorno seguente con lo schema di assunzione raccomandato una volta al giorno. Il paziente non deve prendere nello stesso giorno una dose doppia di quella prescritta per compensare la dimenticanza della dose.

Passaggio da o ad altra terapia

Una terapia anticoagulante continuata è importante nei pazienti con FANV e TEV. Potrebbero esserci situazioni che giustificano un cambiamento della terapia anticoagulante (Tabella 2).

Tabella 2: Passaggio da o ad altra terapia

Passaggio alla terapia con Lixiana		
Da	A	Raccomandazione
Antagonista della vitamina K (AVK)	Lixiana	Interrompere l'AVK e iniziare l'assunzione di Lixiana quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è $\leq 2,5$.
Anticoagulanti orali diversi da AVK <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroxaban • apixaban 	Lixiana	Interrompere dabigatran, rivaroxaban o apixaban e iniziare ad assumere Lixiana all'ora in cui sarebbe prevista la dose successiva dell'anticoagulante orale (vedere paragrafo 5.1).
Anticoagulanti parenterali	Lixiana	Questi medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente. Anticoagulanti per via sottocutanea (es.: eparina a basso peso molecolare (LMWH), fondaparinux): Interrompere l'anticoagulante per via sottocutanea e iniziare ad assumere Lixiana nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di anticoagulante per via sottocutanea.
		Eparina non frazionata per via endovenosa (UFH): Interrompere l'infusione e iniziare Lixiana 4 ore dopo.

Passaggio da Lixiana ad altra terapia		
Da	A	Raccomandazione
Lixiana	Antagonista della vitamina K (AVK)	<p>Durante il passaggio da Lixiana agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Durante il passaggio a un anticoagulante alternativo deve essere assicurata un'anticoagulazione adeguata.</p> <p><i>Opzione orale:</i> per i pazienti attualmente trattati con una dose da 60 mg, somministrare una dose di Lixiana da 30 mg una volta al giorno, insieme a una dose adeguata di AVK.</p> <p>Per i pazienti attualmente trattati con una dose da 30 mg (per uno o più dei fattori clinici seguenti: compromissione renale moderata o severa (CrCL 15 - 50 ml/min), basso peso corporeo o uso di alcuni inibitori della P-gp), somministrare una dose di Lixiana da 15 mg una volta al giorno, insieme a una dose adeguata di AVK.</p> <p>I pazienti non devono assumere una dose di carico di AVK al fine di raggiungere rapidamente un INR stabile compreso tra 2 e 3. Si raccomanda di tenere conto della dose di mantenimento di AVK e dell'eventuale precedente trattamento dei pazienti con un AVK, oppure di usare un valido algoritmo di trattamento per l'AVK basato sull'INR, in conformità alla pratica locale.</p> <p>Una volta conseguito un $INR \geq 2,0$, si deve interrompere l'assunzione di Lixiana. La maggior parte dei pazienti (85%) dovrebbe essere in grado di raggiungere un $INR \geq 2,0$ entro 14 giorni di somministrazione concomitante di Lixiana e AVK. Dopo 14 giorni si raccomanda di interrompere Lixiana e di continuare l'aumento graduale della dose di AVK al fine di conseguire un INR compreso tra 2 e 3.</p> <p>Durante i primi 14 giorni di terapia concomitante, si raccomanda di misurare l'INR almeno tre volte subito prima di assumere la dose giornaliera di Lixiana, al fine di ridurre al minimo l'influenza di Lixiana sulle misurazioni dell'INR. La somministrazione concomitante di Lixiana e AVK può aumentare l'INR post-somministrazione di Lixiana fino al 46%.</p> <p><i>Opzione parenterale:</i> interrompere l'assunzione di Lixiana e somministrare un anticoagulante parenterale e un AVK al momento della successiva dose di Lixiana prevista. Una volta conseguito un INR stabile $\geq 2,0$, interrompere l'anticoagulante parenterale e continuare con l'AVK.</p>

Passaggio da Lixiana ad altra terapia		
Da	A	Raccomandazione
Lixiana	Anticoagulanti orali diversi da AVK	Interrompere l'assunzione di Lixiana e iniziare l'anticoagulante non-AVK nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di Lixiana.
Lixiana	Anticoagulanti parenterali	Questi medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente. Interrompere l'assunzione di Lixiana e iniziare l'anticoagulante parenterale nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di Lixiana.

Popolazioni speciali

Valutazione della funzione renale:

- La funzione renale deve essere valutata in tutti i pazienti calcolando la clearance della creatinina (CrCL), prima di iniziare il trattamento con Lixiana, al fine di escludere i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (CrCL < 15 ml/min), di utilizzare la dose corretta di Lixiana nei pazienti con CrCL 15-50 ml/min (30 mg una volta al giorno) e nei pazienti con CrCL > 50 ml/min (60 mg una volta al giorno) e per decidere l'impiego di Lixiana nei pazienti con aumentata clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.4).
- La funzione renale deve essere valutata inoltre quando se ne sospetta un'alterazione durante il trattamento (ad es. ipovolemia, disidratazione e in caso di uso concomitante di alcuni medicinali).

Il metodo utilizzato per stimare la funzione renale (CrCL in ml/min) durante lo sviluppo clinico di Lixiana è stato il metodo di Cockcroft-Gault. La formula è la seguente:

- per la creatinina in $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{età [anni]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ se donna})}{\text{creatinina sierica } [\mu\text{mol/l}]}$$

- per la creatinina in mg/l:

$$\frac{140 - \text{età [anni]} \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ se donna})}{72 \times \text{creatinina sierica [mg/dl]}}$$

Questo metodo è raccomandato quando si valuta la CrCL dei pazienti prima e durante il trattamento con Lixiana.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve (CrCL > 50 – 80 ml/min), la dose raccomandata è 60 mg di Lixiana una volta al giorno.

Nei pazienti con compromissione renale moderata o severa (CrCL 15 – 50 ml/min), la dose raccomandata è 30 mg di Lixiana una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con CrCL < 15 ml/min (*End Stage Renal Disease*, ESRD) o in dialisi, l'uso di Lixiana non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Lixiana è controindicato in pazienti con patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con compromissione epatica severa, l'uso di Lixiana non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, la dose raccomandata è 60 mg di Lixiana una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2). Lixiana deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con elevati livelli di enzimi epatici (ALT/AST > 2 volte il limite superiore della norma (ULN)) o bilirubina totale \geq 1,5 volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, Lixiana deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Prima di iniziare il trattamento con Lixiana devono essere eseguiti i test di funzionalità epatica.

Peso corporeo

Per i pazienti con peso corporeo \leq 60 kg, la dose raccomandata è 30 mg di Lixiana una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Non è richiesta una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Sesso

Non è richiesta una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Uso concomitante di Lixiana con inibitori della glicoproteina P (P-gp)

Nei pazienti che assumono Lixiana in concomitanza con i seguenti inibitori della P-gp: ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo, la dose raccomandata è 30 mg di Lixiana una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Non è richiesta una riduzione della dose in caso di uso concomitante di amiodarone, chinidina o verapamil (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di Lixiana con altri inibitori della P-gp, inclusi gli inibitori delle proteasi dell'HIV, non è stato studiato.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lixiana nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Lixiana può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Sanguinamento clinicamente significativo in atto.
- Malattia epatica associata a coagulopatia ed a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante.
- Lesioni o condizioni tali da costituire un rischio significativo di sanguinamento maggiore. Queste possono includere ulcerazione gastrointestinale recente o in corso, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, recente traumatismo cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o disfunzioni vascolari maggiori a livello intraspinale o intracerebrale.
- Ipertensione severa non controllata.
- Trattamento concomitante con altri anticoagulanti, come le eparine non frazionate, le eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), i derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), gli anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, rivaroxaban, apixaban, ecc.), tranne nel

caso specifico di cambiamento di terapia anticoagulante orale (vedere paragrafo 4.2) o quando le eparine non frazionate siano somministrate a dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale, venoso o arterioso (vedere paragrafo 4.5).

- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Lixiana 15 mg non è indicato in monoterapia perché potrebbe avere una ridotta efficacia. È indicato unicamente per il passaggio da Lixiana 30 mg (pazienti con uno o più fattori clinici che determinano un aumento dell'esposizione; vedere tabella 1) ad AVK, insieme a una dose adeguata di AVK (vedere tabella 2, paragrafo 4.2).

Rischio emorragico

Edoxaban aumenta il rischio di sanguinamento e può causare sanguinamento grave, potenzialmente fatale. Come per altri anticoagulanti, si raccomanda cautela nell'utilizzo di Lixiana in pazienti con aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Lixiana dev'essere sospesa in caso di emorragia severa (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Negli studi clinici i sanguinamenti delle mucose (ad es. epistassi, sanguinamenti gastrointestinali e genito-urinari) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con edoxaban, rispetto al trattamento con AVK. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se ritenuto opportuno, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti.

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, presentano un rischio emorragico aumentato. Tali pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per la comparsa di segni e sintomi di complicanze emorragiche e anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Una riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve indurre a ricercare un focolaio emorragico.

L'effetto anticoagulante di edoxaban non può essere monitorato in modo affidabile con i test di laboratorio standard.

Non è disponibile un agente specifico per l'inversione dell'effetto anticoagulante di edoxaban (vedere paragrafo 4.9).

L'emodialisi non contribuisce in misura significativa alla clearance di edoxaban (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

La somministrazione concomitante di Lixiana con acido acetilsalicilico (ASA) in pazienti anziani richiede cautela, a causa di un rischio di emorragia potenzialmente più elevato in questa popolazione (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale

Nei soggetti con compromissione renale lieve (CrCL > 50 - 80 ml/min), moderata (CrCL 30 - 50 ml/min) e severa (CrCL < 30 ml/min, ma non sottoposti a dialisi), l'AUC plasmatica risultava aumentata rispettivamente del 32%, 74% e 72%, in rapporto ai soggetti con funzionalità renale nella norma (vedere paragrafo 4.2 per la riduzione della dose).

Nei pazienti con ESRD o in dialisi, l'uso di Lixiana non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Funzione renale nella FANV

Una tendenza verso una riduzione dell'efficacia a fronte di un aumento della clearance della creatinina è stata osservata con edoxaban, rispetto a warfarin ben gestito (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, nei pazienti con FANV ed elevata clearance della creatinina edoxaban deve essere usato solo dopo un'attenta valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico individuale.

Valutazione della funzione renale: la CrCL deve essere monitorata all'inizio del trattamento in tutti i pazienti e successivamente quando clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Lixiana non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Lixiana deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con elevati livelli di enzimi epatici (ALT/AST > 2 volte l'ULN) o bilirubina totale ≥ 1,5 volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, Lixiana deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Prima di iniziare il trattamento con Lixiana devono essere eseguiti i test di funzionalità epatica.

Si raccomanda il monitoraggio periodico della funzionalità epatica nei pazienti in trattamento con Lixiana per oltre un anno.

Interruzione per intervento chirurgico e altri interventi

Se l'anticoagulazione deve essere interrotta per ridurre il rischio di sanguinamento in corso di interventi chirurgici o altre procedure, Lixiana deve essere sospeso non appena possibile e preferibilmente almeno 24 ore prima dell'intervento.

Nel decidere l'eventualità di rimandare una procedura fino a 24 ore dopo l'ultima dose di Lixiana, deve essere valutato l'aumentato rischio emorragico in rapporto all'urgenza dell'intervento. Il trattamento con Lixiana deve essere ripreso al più presto dopo l'intervento chirurgico o altra procedura non appena sia stata raggiunta un'emostasi adeguata, tenendo presente che il tempo richiesto per l'insorgenza dell'effetto terapeutico anticoagulante di edoxaban è 1 – 2 ore. Se durante o dopo l'intervento chirurgico non possono essere assunti medicinali orali, si deve considerare la somministrazione di un anticoagulante parenterale e poi passare a Lixiana per via orale una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici e trombolitici

L'uso concomitante di medicinali che influiscono sull'emostasi può aumentare il rischio di sanguinamento. Questi comprendono acido acetilsalicilico (ASA), inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂, altri agenti antitrombotici, terapia fibrinolitica e uso cronico di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (vedere paragrafo 4.5).

Protesi valvolari cardiache e stenosi mitralica da moderata a severa

Edoxaban non è stato studiato in pazienti con valvole cardiache meccaniche, in pazienti durante i 3 mesi successivi all'impianto di una bioprotesi valvolare cardiaca, con o senza fibrillazione atriale, o in pazienti con stenosi mitralica da moderata a severa. Pertanto, l'uso di edoxaban non è raccomandato in questi pazienti.

Pazienti con EP emodinamicamente instabili o pazienti che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare

Lixiana non è raccomandato in alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con embolia polmonare emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombolisi o embolectomia polmonare, poiché la sicurezza e l'efficacia di edoxaban non sono state stabilite in tali situazioni cliniche.

Pazienti con neoplasie attive

L'efficacia e la sicurezza di edoxaban nel trattamento e/o nella prevenzione della TEV nei pazienti con neoplasie attive non sono state stabilite.

Parametri di laboratorio relativi alla coagulazione

Anche se il trattamento con edoxaban non richiede il monitoraggio continuo, l'effetto anticoagulante può essere stimato mediante un dosaggio quantitativo calibrato dell'anti-fattore Xa, che può essere d'aiuto nel prendere una decisione clinica in situazioni particolari, come nei casi di sovradosaggio e di chirurgia d'urgenza (vedere anche paragrafo 5.2).

Edoxaban prolunga i test di coagulazione standard, quali tempo di protrombina (PT), l'INR e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), in conseguenza dell'inibizione dell'FXa. Tuttavia, le modifiche osservate in questi test di coagulazione, alle dosi terapeutiche previste, sono minime, soggette ad un alto grado di variabilità e non sono utili per il monitoraggio dell'effetto anticoagulante di edoxaban.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Edoxaban viene assorbito prevalentemente nella parte superiore del tratto gastrointestinale. Pertanto, i medicinali o le condizioni patologiche che aumentano lo svuotamento gastrico e la motilità intestinale possono ridurre la dissoluzione e l'assorbimento di edoxaban.

Inibitori della P-gp

Edoxaban è un substrato del trasportatore di efflusso P-gp. Negli studi di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di edoxaban con gli inibitori della P-gp ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo, chinidina o verapamil ha prodotto un aumento delle concentrazioni plasmatiche di edoxaban. L'uso concomitante di edoxaban con ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo richiede una riduzione della dose a 30 mg una volta al giorno. L'uso concomitante di edoxaban con chinidina, verapamil o amiodarone non richiede una riduzione della dose sulla base dei dati clinici (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di edoxaban con altri inibitori della P-gp, inclusi gli inibitori delle proteasi dell'HIV, non è stato studiato.

Durante l'uso concomitante con i seguenti inibitori della P-gp, Lixiana deve essere somministrato alla dose di 30 mg una volta al giorno:

- *Ciclosporina*: la somministrazione concomitante di una dose singola di ciclosporina da 500 mg con una dose singola di edoxaban da 60 mg ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban rispettivamente del 73% e del 74%.
- *Dronedarone*: dronedarone 400 mg due volte al giorno per 7 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 5, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban rispettivamente dell'85% e del 46%.
- *Eritromicina*: eritromicina 500 mg quattro volte al giorno per 8 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 7, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban rispettivamente dell'85% e del 68%.
- *Ketoconazolo*: ketoconazolo 400 mg una volta al giorno per 7 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 4, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban rispettivamente dell'87% e dell'89%.

Durante l'uso concomitante con i seguenti inibitori della P-gp, Lixiana è raccomandato alla dose di 60 mg una volta al giorno:

- *Chinidina*: chinidina 300 mg una volta al giorno i Giorni 1 e 4 e tre volte al giorno i Giorni 2 e 3, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 3, ha aumentato l'AUC di edoxaban nelle 24 ore del 77% e la C_{max} dell'85%.

- *Verapamil*: verapamil 240 mg una volta al giorno per 11 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 10, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban di circa il 53%.
- *Amiodarone*: la somministrazione concomitante di amiodarone 400 mg una volta al giorno con edoxaban 60 mg una volta al giorno ha aumentato l'AUC del 40% e la C_{max} del 66%. Questo risultato non è stato considerato clinicamente significativo. Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 condotto nella FANV, l'efficacia e la sicurezza sono risultate simili per i soggetti con o senza l'uso concomitante di amiodarone.

Induttori della P-gp

La somministrazione concomitante di edoxaban e dell'induttore della P-gp rifampicina ha determinato riduzione dell'AUC media e dell'emivita di edoxaban, con possibile riduzione dei suoi effetti farmacodinamici. L'uso concomitante di edoxaban e altri induttori della P-gp (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o iperico) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di edoxaban. Edoxaban deve essere usato con cautela in caso di somministrazione concomitante di induttori della P-gp.

Substrati della P-gp

Digossina: edoxaban 60 mg una volta al giorno nei Giorni da 1 a 14, con somministrazione concomitante di dosi giornaliere ripetute di digossina 0,25 mg due volte al giorno (Giorni 8 e 9) e 0,25 mg una volta al giorno (Giorni da 10 a 14), ha aumentato la C_{max} di edoxaban del 17%, senza effetti significativi sull'AUC o sulla clearance renale allo stato stazionario. Quando sono stati esaminati gli effetti di edoxaban anche sulla farmacocinetica di digossina, la C_{max} della digossina è risultata aumentata di circa il 28% e l'AUC del 7%. Questo dato non è stato considerato clinicamente rilevante. Non è necessaria una modifica della dose quando Lixiana è somministrato con digossina.

Anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici e FANS

Anticoagulanti: la somministrazione concomitante di edoxaban con altri anticoagulanti è controindicata a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.3).

Acido acetilsalicilico (ASA): la somministrazione concomitante di ASA (100 mg o 325 mg) ed edoxaban ha aumentato il tempo di sanguinamento rispetto alla somministrazione di ciascun medicinale da solo. La somministrazione concomitante di ASA ad alte dosi (325 mg) ha aumentato la C_{max} e l'AUC di edoxaban allo stato stazionario rispettivamente del 35% e 32%. L'uso cronico concomitante di ASA ad alte dosi (325 mg) con edoxaban non è raccomandato. La somministrazione concomitante di dosi di ASA superiori a 100 mg deve avvenire esclusivamente sotto supervisione medica.

Negli studi clinici, l'uso concomitante di ASA a basse dosi (≤ 100 mg/die), altri agenti antiaggreganti e tienopiridine era consentito e ha determinato un aumento di sanguinamento maggiore di due volte rispetto all'assenza di uso concomitante, sebbene in misura simile nei gruppi edoxaban e warfarin (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione concomitante di ASA a basse dosi (≤ 100 mg) non ha influito sul picco di esposizione o sull'esposizione totale di edoxaban, dopo dose singola o allo stato stazionario.

Edoxaban può essere somministrato in concomitanza con ASA a basse dosi (≤ 100 mg/die).

Inibitori dell'aggregazione piastrinica: nello studio ENGAGE AF-TIMI 48, l'uso concomitante di tienopiridine (ad es. clopidogrel) in monoterapia era consentito e ha determinato un aumento clinicamente rilevante del sanguinamento, sebbene con un minore rischio di sanguinamento per edoxaban rispetto a warfarin (vedere paragrafo 4.4).

L'esperienza sull'uso di edoxaban con duplice terapia antiaggregante o agenti fibrinolitici è molto limitata.

FANS: la somministrazione concomitante di naprossene ed edoxaban ha aumentato il tempo di sanguinamento rispetto alla somministrazione di ciascuno dei due medicinali da soli. Naprossene non

ha avuto alcun effetto sulla C_{max} e sull'AUC di edoxaban. Negli studi clinici la somministrazione concomitante di FANS ha determinato un aumento del sanguinamento clinicamente rilevante. L'uso cronico di FANS con edoxaban non è raccomandato.

Effetto di edoxaban su altri medicinali

Edoxaban ha aumentato del 28% la C_{max} di digossina somministrata in concomitanza, senza tuttavia influire sull'AUC. Edoxaban non ha avuto alcun effetto sulla C_{max} e sull'AUC di chinidina.

Edoxaban ha ridotto la C_{max} e l'AUC di verapamil somministrato in concomitanza rispettivamente del 14% e del 16%.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza e l'efficacia di edoxaban nelle donne in gravidanza non sono state stabilite. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Per la potenziale tossicità riproduttiva, il rischio emorragico intrinseco e l'evidenza che edoxaban attraversa la placenta, Lixiana è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con edoxaban.

Allattamento

La sicurezza e l'efficacia di edoxaban nelle donne che allattano non sono state stabilite. I dati ricavati dagli animali indicano che edoxaban è escreto nel latte materno. Pertanto, Lixiana è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con edoxaban per determinare gli effetti sulla fertilità in uomini e donne. In uno studio di fertilità maschile e femminile condotto nel ratto non sono stati osservati effetti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lixiana non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di edoxaban è stata valutata in due studi di fase 3, comprendenti 21.105 pazienti con FANV (studio ENGAGE AF-TIMI 48) e 8.292 pazienti con TEV (TVP ed EP) (studio Hokusai-VTE).

L'esposizione media a edoxaban 60 mg (inclusa la dose ridotta di 30 mg) è stata di 2,5 anni in 7.012 pazienti nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 e di 251 giorni in 4.118 pazienti nello studio Hokusai-VTE.

Reazioni avverse sono state manifestate da 2.256 (32,2%) pazienti trattati con edoxaban 60 mg (dose ridotta 30 mg) nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 e da 1.249 (30,3%) pazienti nello studio Hokusai-VTE.

In entrambi gli studi le reazioni avverse più comuni correlate al sanguinamento, con edoxaban 60 mg, sulla base delle aggiudicazioni, sono state emorragia dei tessuti molli cutanei (fino al 5,9%) ed epistassi (fino al 4,7%), mentre emorragia vaginale (9,0%) è stata la più comune reazione avversa correlata al sanguinamento solo nello studio Hokusai-VTE.

Il sanguinamento può verificarsi in qualsiasi sede e può essere di grado severo e addirittura fatale (vedere paragrafo 4.4).

Altre reazioni avverse comuni per edoxaban sono state anemia, eruzione cutanea e anomalie dei test di funzionalità epatica.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 fornisce l'elenco delle reazioni avverse osservate nei due studi registrativi di fase 3, nei pazienti con TEV (TVP ed EP) (studio Hokusai-VTE) e fibrillazione atriale (studio ENGAGE AF-TIMI 48), combinati per entrambe le indicazioni. Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi e frequenza, utilizzando la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Elenco delle reazioni avverse per FANV e TEV

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Anemia	Comune
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità	Non comune
Reazione anafilattica	Raro
Edema allergico	Raro
Patologie del sistema nervoso	
Emorragia intracranica	Non comune
Emorragia subaracnoidea	Raro
Patologie dell'occhio	
Emorragia della sclera/congiuntiva	Non comune
Emorragia intraoculare	Non comune
Patologie cardiache	
Emorragia pericardica	Raro
Patologie vascolari	
Altra emorragia	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Epistassi	Comune
Emottisi	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Emorragia del tratto gastrointestinale inferiore	Comune
Emorragia del tratto gastrointestinale superiore	Comune
Emorragia orale/faringea	Comune
Nausea	Comune
Emorragia retroperitoneale	Raro
Patologie epatobiliari	
Iperbilirubinemia	Comune
Aumento della gamma-glutamilttransferasi	Comune
Aumento della fosfatasi alcalina ematica	Non comune
Aumento delle transaminasi	Non comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Emorragia dei tessuti molli cutanei	Comune
Eruzione cutanea	Comune
Prurito	Comune
Orticaria	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Emorragia intramuscolare (senza sindrome compartimentale)	Raro
Emorragia intra-articolare	Raro
Patologie renali e urinarie	
Ematuria macroscopica/Emorragia uretrale	Comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Emorragia vaginale ¹	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Emorragia al sito di iniezione	Comune
Esami diagnostici	
Anomalie dei test della funzionalità epatica	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Emorragia nella sede dell'intervento	Non comune
Emorragia subdurale	Raro
Emorragia procedurale	Raro

¹ Le frequenze di segnalazione si basano sulla popolazione femminile nelle sperimentazioni cliniche. Emorragie vaginali sono state segnalate con frequenza comune nelle donne di età inferiore a 50 anni, mentre la frequenza è stata non comune nelle donne di età superiore a 50 anni.

Descrizione di particolari reazioni avverse

A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di Lixiana può essere associato a un aumento del rischio di emorragie occulte o conclamate in qualsiasi tessuto od organo, che possono indurre anemia post-emorragica. Segni, sintomi e severità (compreso l'esito fatale) variano a seconda della sede e del grado o dell'entità dell'emorragia e/o dell'anemia (vedere paragrafo 4.9 Gestione dell'emorragia). Negli studi clinici i sanguinamenti delle mucose (ad es. epistassi, sanguinamenti gastrointestinali e genito-urinari) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con edoxaban, in confronto al trattamento con AVK. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se ritenuto opportuno, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti. Il rischio emorragico può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con severa ipertensione arteriosa non controllata e/o sottoposti a trattamenti concomitanti con effetti sull'emostasi (vedere Rischio emorragico al paragrafo 4.4). Le mestruazioni possono essere di intensità e/o durata maggiore. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiori di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota.

Con Lixiana sono state segnalate le note complicanze delle emorragie severe, come la sindrome compartimentale e la compromissione renale dovuta a ipoperfusione. Pertanto, nella valutazione delle condizioni dei pazienti in terapia anticoagulante occorre considerare l'eventualità di un'emorragia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di edoxaban può provocare emorragia. L'esperienza di casi di sovradosaggio è molto limitata.

Non è disponibile alcun antidoto specifico che possa antagonizzare gli effetti farmacodinamici di edoxaban.

In caso di sovradosaggio di edoxaban può essere presa in considerazione la somministrazione tempestiva di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento. Questa raccomandazione si basa sul trattamento standard del sovradosaggio di farmaci e sui dati disponibili con agenti simili, poiché l'uso di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento di edoxaban non è stato specificamente studiato nel programma clinico di questo medicinale.

Gestione dell'emorragia

Qualora si verificasse una complicanza emorragica in un paziente trattato con edoxaban, la successiva somministrazione di edoxaban deve essere posticipata oppure il trattamento deve essere interrotto, a seconda dei casi. Edoxaban ha un'emivita compresa tra circa 10 e 14 ore (vedere paragrafo 5.2). La gestione del paziente deve essere personalizzata in base alla severità e alla sede dell'emorragia. Secondo necessità, può essere effettuato un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi severa), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo dell'emorragia, il ripristino dei liquidi e il supporto emodinamico, la somministrazione di emoderivati (concentrati eritrocitari o plasma fresco congelato, a seconda dell'anemia o della coagulopatia associate) o di piastrine.

In caso di emorragia potenzialmente letale impossibile da controllare con misure quali trasfusione o emostasi, la somministrazione di concentrato di complesso protrombinico (PCC) a 4 fattori, alla dose di 50 UI/kg, si è dimostrata in grado di invertire gli effetti di Lixiana 30 minuti dopo il completamento dell'infusione.

Si può considerare anche la somministrazione di fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa). Tuttavia, l'esperienza clinica nell'uso di questo prodotto in soggetti trattati con edoxaban è limitata.

In base alla disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si deve considerare la possibilità di consultare un esperto di problemi della coagulazione.

Non si prevede che la protamina solfato e la vitamina K influiscano sull'attività anticoagulante di edoxaban.

Non vi è alcuna esperienza con agenti antifibrinolitici (acido tranexamico, acido aminocaproico) nei soggetti trattati con edoxaban. Non esistono né un rationale scientifico di un possibile beneficio né esperienze con gli emostatici sistemici (desmopressina, aprotinina) nei soggetti trattati con edoxaban. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che edoxaban sia dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antitrombotici, codice ATC: **non ancora assegnato**

Meccanismo d'azione

Edoxaban è un inibitore diretto, altamente selettivo e reversibile del fattore Xa, la serin proteasi situata nella via finale comune della cascata della coagulazione. Edoxaban inibisce il fattore Xa libero e

l'attività della protrombinasi. L'inibizione del fattore Xa nella cascata della coagulazione riduce la generazione di trombina, prolunga il tempo di coagulazione e riduce il rischio di formazione di trombi.

Effetti farmacodinamici

Edoxaban produce una rapida insorgenza degli effetti farmacodinamici entro 1-2 ore, che corrispondono al picco dell'esposizione ad edoxaban (C_{max}). Gli effetti farmacodinamici misurati dal dosaggio dell'attività anti-fattore Xa sono prevedibili e correlati alla dose e alla concentrazione di edoxaban. In conseguenza dell'inibizione dell'FXa, edoxaban prolunga anche il tempo di coagulazione in test quali tempo di protrombina (PT) e tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT). Le alterazioni osservate in questi test di coagulazione sono previste alla dose terapeutica; tuttavia, si tratta di alterazioni lievi, soggette a un elevato grado di variabilità e non sono utili per il monitoraggio dell'effetto anticoagulante di edoxaban.

Effetti dei marker della coagulazione in caso di passaggio dalla terapia con rivaroxaban, dabigatran o apixaban a edoxaban

Negli studi di farmacologia clinica, soggetti sani hanno ricevuto rivaroxaban 20 mg una volta al giorno, dabigatran 150 mg due volte al giorno o apixaban 5 mg due volte al giorno, seguiti da una dose singola di edoxaban di 60 mg il Giorno 4. È stato misurato l'effetto sul tempo di protrombina (PT) e su altri biomarker della coagulazione (ad es. anti-FXa, aPTT). Dopo il passaggio a edoxaban il Giorno 4, il PT risultava equivalente a quello del Giorno 3 di rivaroxaban e apixaban. Per dabigatran è stata osservata un'attività di aPTT più elevata dopo la somministrazione di edoxaban con precedente trattamento con dabigatran, rispetto a quella rilevata dopo il trattamento con edoxaban da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto all'effetto residuo del trattamento con dabigatran, tuttavia ciò non ha provocato un prolungamento del tempo di sanguinamento.

Sulla base dei dati sopra riportati, nel passaggio dal trattamento con questi anticoagulanti a edoxaban, la prima dose di edoxaban può essere somministrata nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva dell'anticoagulante precedente (vedere paragrafo 4.2).

Efficacia e sicurezza clinica

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica

Il programma clinico di edoxaban per la fibrillazione atriale è stato concepito per dimostrare l'efficacia e la sicurezza, in due gruppi, di due dosi di edoxaban, rispetto a warfarin, per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare e a rischio moderato-alto di ictus ed eventi embolici sistemici (EES).

Nello studio registrativo ENGAGE AF-TIMI 48 (uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e double-dummy, a gruppi paralleli, event-driven), 21.105 soggetti con punteggio CHADS₂ medio di 2,8 sono stati randomizzati al gruppo di trattamento con edoxaban 30 mg una volta al giorno, al gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg una volta al giorno o a warfarin. In entrambi i gruppi di trattamento con edoxaban la dose è stata dimezzata se i soggetti presentavano uno o più dei seguenti fattori clinici: compromissione renale moderata (CrCL 30 – 50 ml/min), basso peso corporeo (≤ 60 kg) o uso concomitante di inibitori specifici della P-gp (verapamil, chinidina, dronedarone).

L'endpoint primario di efficacia era l'insieme di ictus ed EES. Gli endpoint secondari di efficacia comprendevano: insieme di ictus, EES e mortalità cardiovascolare (CV); evento avverso cardiovascolare maggiore (MACE), ossia l'insieme di infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, EES non fatale e morte per causa CV o sanguinamento; insieme di ictus, EES e mortalità per tutte le cause.

L'esposizione mediana al farmaco di studio per i due gruppi di trattamento con edoxaban 60 mg e 30 mg è stata di 2,5 anni. Il follow-up mediano per i due gruppi di trattamento con edoxaban 60 mg e 30 mg è stato di 2,8 anni. L'esposizione mediana in anni-soggetto è stata pari a 15.471 e 15.840 rispettivamente per il gruppo di trattamento con 60 mg e con 30 mg; il follow-up mediano in anni-soggetto è stato pari a 19.191 e 19.216 rispettivamente per il gruppo di trattamento con 60 mg e con 30 mg.

Nel gruppo warfarin, la mediana del TTR (tempo nell'intervallo terapeutico, INR da 2,0 a 3,0) è stata del 68,4%.

L'analisi di efficacia principale era finalizzata a dimostrare la non-inferiorità di edoxaban, rispetto a warfarin, sul primo ictus o EES verificatosi durante il trattamento o entro 3 giorni dall'ultima dose assunta nella popolazione Intent-To-Treat modificata (mITT). Edoxaban 60 mg è risultato non-inferiore a warfarin per l'endpoint primario di efficacia di ictus o EES (il limite superiore del CI 97,5% dell'HR era al di sotto del margine di non-inferiorità prespecificato di 1,38 (Tabella 4).

Tabella 4: Ictus ed eventi embolici sistemici nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, in trattamento)

Endpoint primario	Edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) (N = 7.012)	Warfarin (N = 7.012)
Primo ictus/EES^a		
n	182	232
Frequenza di eventi (%/a) ^b	1,18	1,50
HR (CI 97,5%)	0,79 (0,63, 0,99)	
Valore p per la non-inferiorità ^c	< 0,0001	
Primo ictus ischemico		
n	135	144
Frequenza di eventi (%/a) ^b	0,87	0,93
HR (CI 95%)	0,94 (0,75, 1,19)	
Primo ictus emorragico		
n	40	76
Frequenza di eventi (%/a) ^b	0,26	0,49
HR (CI 95%)	0,53 (0,36, 0,78)	
Primo EES		
n (%/a) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (CI 95%)	0,62 (0,26, 1,50)	

Sigle: HR = hazard ratio vs warfarin, CI = intervallo di confidenza, n = numero di eventi, mITT = Intent-To-Treat modificata, N = numero di soggetti nella popolazione mITT, EES = evento embolico sistemico, a = anno.

^a Un soggetto può essere rappresentato su più righe.

^b La frequenza di eventi (%/a) è calcolata come numero di eventi/esposizione in anni-soggetto.

^c Il valore di p a due code si basa sul margine di non-inferiorità di 1,38.

Nel periodo di studio complessivo nella popolazione ITT (insieme di analisi per dimostrare la superiorità), ictus ed EEP confermati come tali si sono verificati in 296 soggetti nel gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg (1,57% per anno) e 337 soggetti nel gruppo warfarin (1,80% per anno). Rispetto ai soggetti trattati con warfarin, l'HR nel gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg è stato pari a 0,87 (CI 99%: 0,71, 1,07, p = 0,08 per la superiorità).

Nelle analisi dei sottogruppi, per i soggetti nel gruppo di trattamento con 60 mg in cui la dose era stata ridotta a 30 mg nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (per peso corporeo ≤ 60 kg, compromissione moderata della funzionalità renale o uso concomitante di inibitori della P-gp), la frequenza di eventi è stata: 2,29% per anno per l'endpoint primario, rispetto alla frequenza di eventi del 2,66% per anno per i soggetti abbinati nel gruppo warfarin [HR (CI 95%): 0,86 (0,66, 1,13)].

I risultati di efficacia per i principali sottogruppi prespecificati (con riduzione della dose, se richiesto), comprendenti età, peso corporeo, sesso, stato della funzionalità renale, precedente ictus o TIA, diabete e inibitori della P-gp, erano in generale coerenti con i risultati primari di efficacia per la popolazione complessiva studiata nella sperimentazione.

L'hazard ratio (edoxaban 60 mg vs warfarin) per l'endpoint primario nei centri con un tempo di INR nel range target (INR TTR) medio inferiore per warfarin è stato 0,73-0,80 per i 3 quartili più bassi (INR TTR da $\leq 57,7\%$ a $\leq 73,9\%$). È stato pari a 1,07 nei centri con il migliore controllo della terapia con warfarin (4° quartile con più del 73,9% dei valori di INR nel range terapeutico).

Vi è stata un'interazione statisticamente significativa tra l'effetto di edoxaban, rispetto a warfarin, sull'esito primario dello studio (ictus/EES) e la funzionalità renale (valore p 0,0042; mITT, periodo di studio complessivo).

La tabella 5 riporta ictus ischemici/EES per categoria di clearance della creatinina nei pazienti con FANV in ENGAGE AF-TIMI 48. In corrispondenza di un aumento della CrCL vi è una riduzione del tasso di eventi in entrambi i gruppi di trattamento.

Tabella 5: Numero di ictus ischemici/EES per categoria di clearance della creatinina in ENGAGE AF-TIMI 48, mITT, periodo di studio complessivo

Sottogruppo CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg N = 7.012			Warfarin N = 7.012			HR (CI 95%)
	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	
da ≥ 30 a ≤ 50	1.302	63	1,89	1.305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
da > 50 a ≤ 70	2.093	85	1,51	2.106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
da > 70 a ≤ 90	1.661	45	0,99	1.703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
da > 90 a ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
da > 110 a ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Sigle: N = numero di soggetti popolazione mITT periodo di studio complessivo; n = numero di pazienti nel sottogruppo

*HR non calcolato se il numero di eventi è < 5 in un gruppo di trattamento.

All'interno dei sottogruppi per funzionalità renale, i risultati per gli endpoint secondari di efficacia erano coerenti con quelli rilevati per l'endpoint primario.

I test di superiorità sono stati eseguiti sul periodo di studio complessivo ITT.

Ictus ed EES si sono verificati in un numero minore di soggetti nel gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg rispetto al gruppo warfarin (rispettivamente 1,57% e 1,80% per anno), con un HR di 0,87 (CI 99%: 0,71, 1,07, p = 0,0807 per la superiorità).

Con riferimento agli endpoint compositi prespecificati per il confronto fra il gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg e warfarin, l'HR (CI 99%) per ictus, EES e mortalità CV è stato 0,87 (0,76, 0,99), per MACE 0,89 (0,78, 1,00) e per ictus, EES e mortalità per tutte le cause 0,90 (0,80, 1,01).

I risultati per la mortalità per tutte le cause (decessi confermati) nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 sono stati 769 (3,99% per anno) per i soggetti trattati con edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta), rispetto a 836 (4,35% per anno) per warfarin [HR (CI 95%): 0,91 (0,83, 1,01)].

Mortalità per tutte le cause (decessi confermati dai responsabili della valutazione) per sottogruppi di funzionalità renale (edoxaban vs warfarin): CrCL da 30 a \leq 50 ml/min [HR (CI 95%): 0,81 (0,68, 0,97)]; CrCL da $>$ 50 a $<$ 80 ml/min [HR (CI 95%): 0,87 (0,75, 1,02)]; CrCL \geq 80 ml/min [HR (CI 95%): 1,15 (0,95, 1,40)].

Nel trattamento con edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) la frequenza di mortalità cardiovascolare è risultata inferiore rispetto a warfarin [HR (CI 95%): 0,86 (0,77, 0,97)].

Dati di efficacia confermati per la mortalità cardiovascolare per sottogruppi di funzionalità renale (edoxaban vs warfarin): CrCL da 30 a \leq 50 ml/min [HR (CI 95%): 0,80 (0,65, 0,99)]; CrCL da $>$ 50 a $<$ 80 ml/min [HR (CI 95%): 0,75 (0,62, 0,90)]; CrCL \geq 80 ml/min [HR (CI 95%): 1,16 (0,92, 1,46)],

Sicurezza nei pazienti con FANV nello studio ENGAGE AF-TIMI 48

L'endpoint primario di sicurezza è stato il sanguinamento maggiore.

Vi è stata una significativa riduzione del rischio a favore del gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg rispetto al gruppo warfarin per quanto riguarda il sanguinamento maggiore (rispettivamente 2,75% e 3,43% per anno) [HR (CI 95%): 0,80 (0,71, 0,91); $p = 0,0009$], l'emorragia intracranica (rispettivamente 0,39%, e 0,85% per anno) [HR (CI 95%): 0,47 (0,34, 0,63); $p < 0,0001$] e altri tipi di sanguinamento (Tabella 6).

Anche la riduzione di emorragie fatali è stata significativa per il gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg rispetto al gruppo warfarin (0,21% e 0,38%) [HR (CI 95%): 0,55 (0,36, 0,84); $p = 0,0059$ per la superiorità], soprattutto a causa della riduzione di emorragie intracraniche fatali [HR (CI 95%): 0,58 (0,35, 0,95); $p = 0,0312$].

Tabella 6: Eventi di sanguinamento nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 – Analisi della sicurezza in trattamento

	Edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) (N = 7.012)	Warfarin (N = 7.012)
Sanguinamento maggiore		
n	418	524
Frequenza di eventi (%/a) ^a	2,75	3,43
HR (CI 95%)	0,80 (0,71, 0,91)	
p	0,0009	
EIC^b		
n	61	132
Frequenza di eventi (%/a) ^a	0,39	0,85
HR (CI 95%)	0,47 (0,34, 0,63)	
Sanguinamento fatale		
n	32	59
Frequenza di eventi (%/a) ^a	0,21	0,38
HR (CI 95%)	0,55 (0,36, 0,84)	
Sanguinamento CRNM		
n	1.214	1.396
Frequenza di eventi (%/a) ^a	8,67	10,15
HR (CI 95%)	0,86 (0,80, 0,93)	
Qualsiasi sanguinamento confermato^c		
n	1.865	2.114
Frequenza di eventi (%/a) ^a	14,15	16,40
HR (CI 95%)	0,87 (0,82, 0,92)	

Sigle: EIC = emorragia intracranica, HR = hazard ratio vs warfarin, CI = intervallo di confidenza, CRNM = clinicamente rilevante non maggiore, n = numero di soggetti con eventi, N = numero di soggetti nella popolazione di sicurezza, a = anno.

^a La frequenza di eventi (%/a) è calcolata come numero di eventi/esposizione in anni-soggetto.

^b EIC comprende ictus emorragico primario, emorragia subaracnoidea, emorragia epi/subdurale e ictus ischemico con evoluzione emorragica maggiore. Tutte le EIC riportate nelle schede eCRF per sanguinamento cerebrovascolare e non-intracranico, confermate dai responsabili della valutazione, sono incluse nel conteggio delle EIC.

^c “Qualsiasi sanguinamento confermato” comprende quelli definiti come clinicamente conclamati dal responsabile della valutazione.

Nota: Un soggetto può essere incluso in più sottocategorie se ha manifestato un evento per tali categorie.

Il primo evento di ciascuna categoria è incluso nell’analisi.

Le tabelle 7, 8 e 9 mostrano rispettivamente emorragie maggiori, fatali e intracraniche, per categoria di clearance della creatinina, nei pazienti affetti da FANV nello studio ENGAGE AF-TIMI 48. In corrispondenza di un aumento della CrCL vi è una riduzione del tasso di eventi in entrambi i gruppi di trattamento.

Tabella 7: Numero di eventi di sanguinamento maggiore per categoria di clearance della creatinina in ENGAGE AF-TIMI 48, analisi della sicurezza in trattamento^a

Sottogruppo CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (CI 95%)
	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	
da ≥ 30 a ≤ 50	1.302	96	3,91	1.305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
da > 50 a ≤ 70	2.093	148	3,31	2.106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
da > 70 a ≤ 90	1.661	108	2,88	1.703	119	3,08	0,93 (0,72, 1,21)
da > 90 a ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34, 0,84)
da > 110 a ≤ 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)

Tabella 8: Numero di eventi di emorragia fatale per categoria di clearance della creatinina in ENGAGE AF-TIMI 48, analisi della sicurezza in trattamento^a

Sottogruppo CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (CI 95%)
	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	
da ≥ 30 a ≤ 50	1.302	9	0,36	1.305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
da > 50 a ≤ 70	2.093	8	0,18	2.106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
da > 70 a ≤ 90	1.661	10	0,26	1.703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
da > 90 a ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
da > 110 a ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabella 9: Numero di eventi di emorragia intracranica per categoria di clearance della creatinina in ENGAGE AF-TIMI 48, analisi della sicurezza in trattamento^a

Sottogruppo CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (CI 95%)
	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	
da ≥ 30 a ≤ 50	1.302	16	0,64	1.305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
da > 50 a ≤ 70	2.093	19	0,42	2.106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
da > 70 a ≤ 90	1.661	17	0,44	1.703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
da > 90 a ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
da > 110 a ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Sigle: N = numero di soggetti popolazione mITT periodo di studio complessivo;

n = numero di pazienti nel sottogruppo

*HR non calcolato se il numero di eventi è < 5 in un gruppo di trattamento.

^a In trattamento: tempo dalla prima dose del farmaco di studio all'ultima dose più 3 giorni.

Nelle analisi dei sottogruppi, per i soggetti nel gruppo di trattamento con 60 mg in cui la dose era stata ridotta a 30 mg nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (per peso corporeo ≤ 60 kg, compromissione renale moderata o uso concomitante di inibitori della P-gp), 104 (3,05% per anno) dei soggetti trattati con edoxaban a dose ridotta da 30 mg e 166 (4,85% per anno) dei soggetti trattati con warfarin a dose ridotta hanno manifestato un evento di sanguinamento maggiore [HR (CI 95%): 0,63 (0,50, 0,81)].

Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 si è registrato un miglioramento significativo dell'outcome clinico netto (primo ictus, EES, sanguinamento maggiore o mortalità per tutte le cause; popolazione mITT, periodo di studio complessivo) a favore di edoxaban, HR (CI 95%): 0,89 (0,83, 0,96); p = 0,0024, quando il gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg è stato confrontato con warfarin.

Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (TEV)

Il programma clinico di edoxaban per la tromboembolia venosa (TEV) è stato concepito per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di edoxaban nel trattamento di TEV ed EP e nella prevenzione delle recidive di TVP ed EP.

Nello studio registrativo Hokusai-VTE, 8.292 soggetti sono stati randomizzati a ricevere una terapia iniziale con eparina (enoxaparina o eparina non frazionata), seguita da edoxaban 60 mg una volta al giorno o il farmaco di confronto. Nel braccio di confronto, i soggetti hanno ricevuto una terapia iniziale con eparina in concomitanza con warfarin, titolata a un INR target di 2,0-3,0, seguita da warfarin da solo. La durata del trattamento era compresa fra 3 e 12 mesi ed era stabilita dallo sperimentatore sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente.

La maggior parte dei pazienti trattati con edoxaban era caucasica (69,6%) e asiatica (21,0%), il 3,8% era nero, mentre il 5,3% era classificato come Altra razza.

La durata della terapia è stata di almeno 3 mesi per 3.718 (91,6%) soggetti del gruppo edoxaban vs 3.727 (91,4%) soggetti del gruppo warfarin; di almeno 6 mesi per 3.495 (86,1%) soggetti del gruppo edoxaban vs 3.491 (85,6%) soggetti del gruppo warfarin; e di 12 mesi per 1.643 (40,5%) soggetti del gruppo edoxaban vs 1.659 (40,4%) soggetti del gruppo warfarin.

L'endpoint primario di efficacia è stato la recidiva di TEV sintomatica, definita come l'insieme di recidiva di TVP sintomatica, EP sintomatica non fatale ed EP fatale, nei soggetti durante il periodo di studio di 12 mesi. Gli endpoint secondari di efficacia comprendevano l'endpoint clinico composito di recidiva di TEV e mortalità per tutte le cause.

Edoxaban 30 mg una volta al giorno è stato utilizzato per i soggetti che presentavano uno o più dei fattori clinici seguenti: compromissione renale moderata (CrCL 30 – 50 ml/min), basso peso corporeo (≤ 60 kg), uso concomitante di inibitori specifici della P-gp.

Nello studio Hokusai-VTE (Tabella 10) edoxaban si è dimostrato non-inferiore a warfarin per l'endpoint primario di efficacia, la recidiva di TEV, che si è verificata in 130 dei 4.118 soggetti (3,2%) del gruppo edoxaban, rispetto a 146 dei 4.122 soggetti (3,5%) del gruppo warfarin [HR (CI 95%): 0,89 (0,70, 1,13); p < 0,0001 per la non-inferiorità]. Nel gruppo warfarin, la mediana del tempo nell'intervallo terapeutico (TTR) (INR da 2,0 a 3,0) è stata del 65,6%. Per i soggetti che presentavano EP (con o senza TVP), 47 soggetti del gruppo edoxaban (2,8%) e 65 soggetti del gruppo warfarin (3,9%) hanno avuto una recidiva di TEV [HR (CI 95%): 0,73 (0,50, 1,06)].

Tabella 10: Risultati di efficacia dello studio Hokusai-VTE - popolazione mITT, periodo di studio complessivo

Endpoint primario^a	Edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) (N = 4.118)	Warfarin (N = 4.122)	Edoxaban vs warfarin HR (CI 95%)^b valore p^c
Tutti i soggetti con recidiva di TEV sintomatica ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) valore p < 0,0001 (non inferiorità)
EP con o senza TVP	73 (1,8)	83 (2,0)	
EP fatale/Decesso per cui EP non può essere esclusa	24 (0,6)	24 (0,6)	
EP non fatale	49 (1,2)	59 (1,4)	
Solo TVP	57 (1,4)	63 (1,5)	

Sigle: CI = intervallo di confidenza; TVP = trombosi venosa profonda; mITT = Intent-To-Treat modificata; HR = hazard ratio vs warfarin; n = numero di soggetti con eventi; N = numero di soggetti nella popolazione mITT; EP = embolia polmonare; TEV = eventi di tromboembolia venosa.

- ^a L'endpoint primario di efficacia è la recidiva di TEV sintomatica confermata (ossia l'endpoint composito di TVP, EP non fatale ed EP fatale).
- ^b L'HR e il CI a due code si basano sul modello di regressione a rischi proporzionali di Cox, comprendendo trattamento e i seguenti fattori di stratificazione della randomizzazione come covariate: presenza di diagnosi (EP con o senza TVP, solo TVP), fattori di rischio al basale (fattori temporanei, tutti gli altri) e la necessità di una dose di edoxaban 30 mg/edoxaban placebo alla randomizzazione (sì/no).
- ^c Il valore p è per il margine di non-inferiorità predefinito di 1,5.

Tra i soggetti in cui la dose era stata ridotta a 30 mg (principalmente per basso peso corporeo o funzionalità renale), 15 soggetti trattati con edoxaban (2,1%) e 22 soggetti trattati con warfarin (3,1%) hanno avuto una recidiva di TEV [HR (CI 95%: 0,69 (0,36, 1,34)].

L'endpoint composito secondario di recidiva di TEV e mortalità per tutte le cause si è verificato in 138 soggetti (3,4%) nel gruppo edoxaban e 158 soggetti (3,9%) nel gruppo warfarin [HR (CI 95%): 0,87 (0,70, 1,10)].

I risultati per la mortalità per tutte le cause (decessi confermati) nello studio Hokusai-VTE sono stati 136 (3,3%) per i soggetti che assumevano edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta), rispetto a 130 (3,2%) per warfarin.

Nell'analisi dei sottogruppi prespecificati di soggetti con EP, in 447 (30,6%) e 483 (32,2%) soggetti trattati rispettivamente con edoxaban e warfarin è stata identificata la presenza di EP ed NT-proBNP (N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide) \geq 500 pg/ml. L'endpoint primario di efficacia si è verificato in 14 (3,1%) e 30 (6,2%) soggetti trattati rispettivamente con edoxaban e warfarin [HR (CI 95%): 0,50 (0,26, 0,94)].

I risultati di efficacia per i principali sottogruppi prespecificati (con riduzione della dose, se richiesto), comprendenti età, peso corporeo, sesso e stato della funzionalità renale, erano coerenti con i risultati primari di efficacia per la popolazione complessiva studiata nella sperimentazione.

Sicurezza nei pazienti con TEV (TVP ed EP) nello studio Hokusai-VTE

L'endpoint primario di sicurezza era il sanguinamento clinicamente rilevante (maggiore o clinicamente rilevante non maggiore).

La Tabella 11 riassume gli eventi di sanguinamento confermati per l'analisi della sicurezza nel periodo di trattamento.

Vi è stata una significativa riduzione del rischio a favore di edoxaban rispetto a warfarin per l'endpoint primario di sicurezza di sanguinamento clinicamente rilevante, un insieme di sanguinamento maggiore o sanguinamento clinicamente rilevante non maggiore (CRNM), verificatosi in 349 soggetti su 4.118 (8,5%) nel gruppo edoxaban e in 423 soggetti su 4.122 (10,3%) nel gruppo warfarin [HR (CI 95%): 0,81 (0,71, 0,94); p = 0,004 per la superiorità].

Tabella 11: Eventi di sanguinamento nello studio Hokusai-VTE - Analisi della sicurezza nel periodo di trattamento^a

	Edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) (N = 4.118)	Warfarin (N = 4.122)
Sanguinamento clinicamente rilevante (maggiore e CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (CI 95%)	0,81 (0,71, 0,94)	
p	0,004 (per la superiorità)	
Sanguinamento maggiore n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (CI 95%)	0,84 (0,59, 1,21)	
EIC fatale	0	6 (0,1)
EIC non fatale	5 (0,1)	12 (0,3)
Sanguinamento CRNM		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (CI 95%)	0,80 (0,68, 0,93)	
Tutti gli eventi di sanguinamento		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
HR (CI 95%)	0,82 (0,75, 0,90)	

Sigle: EIC = emorragia intracranica, HR = hazard ratio vs warfarin; CI = intervallo di confidenza; N = numero di soggetti nella popolazione per la sicurezza, n = numero di eventi, CRNM = clinicamente rilevante non maggiore

^a Periodo di trattamento: tempo dalla prima dose del farmaco in studio all'ultima dose più 3 giorni.

^b Endpoint primario di sicurezza: sanguinamento clinicamente rilevante (insieme di sanguinamento maggiore e clinicamente rilevante non maggiore).

Nelle analisi dei sottogruppi, per i soggetti in cui la dose era stata ridotta a 30 mg nello studio Hokusai-VTE, per peso corporeo ≤ 60 kg, compromissione renale moderata o uso concomitante di inibitori della P-gp, 58 (7,9%) dei soggetti trattati con edoxaban a dose ridotta da 30 mg e 92 (12,8%) dei soggetti trattati con warfarin hanno manifestato un evento di sanguinamento maggiore o evento CRNM [HR (95%): 0,62 (0,44, 0,86)].

Nello studio Hokusai-VTE l'HR (CI 95%) per l'outcome clinico netto (ricidiva di TEV, sanguinamento maggiore o mortalità per tutte le cause; popolazione mITT, periodo di studio complessivo) è stato 1,00 (0,85, 1,18), quando edoxaban è stato confrontato con warfarin.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con edoxaban in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione della trombosi arteriosa, il trattamento della tromboembolia e la prevenzione della tromboembolia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Edoxaban viene assorbito con picco di concentrazione plasmatica raggiunto entro 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta è di circa il 62%. Il cibo aumenta il picco di esposizione in misura variabile, ma ha un effetto minimo sull'esposizione totale. Edoxaban è stato somministrato con o senza cibo nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 e nello studio Hokusai-VTE. Edoxaban è scarsamente solubile a un pH di 6,0 o superiore. La somministrazione concomitante di inibitori della pompa protonica non ha avuto alcun effetto rilevante sull'esposizione ad edoxaban.

Distribuzione

La disposizione è bifasica. Il volume di distribuzione medio è 107 l (DS 19,9). Il legame alle proteine plasmatiche *in vitro* è di circa il 55%. Non vi è un accumulo clinicamente rilevante di edoxaban (rapporto di accumulo 1,14) con la monosomministrazione giornaliera. Le concentrazioni allo stato stazionario si raggiungono entro 3 giorni.

Biotrasformazione

Edoxaban immodificato è la forma predominante nel plasma. Edoxaban è metabolizzato per idrolisi (mediata dalla carbossilesterasi 1), coniugazione od ossidazione da parte del CYP3A4/5 (< 10%). Edoxaban ha tre metaboliti attivi; il metabolita predominante (M-4), formato per idrolisi, è attivo e raggiunge meno del 10% dell'esposizione del composto originario nei soggetti sani. L'esposizione agli altri metaboliti è inferiore al 5%. Edoxaban è un substrato per il trasportatore di efflusso glicoproteina P (P-gp), ma non è substrato per i trasportatori di captazione, quali il polipeptide trasportatore di anioni organici OATP1B1, i trasportatori di anioni organici OAT1 o OAT3 o il trasportatore di cationi organici OCT2. Il suo metabolita attivo è un substrato per OATP1B1.

Eliminazione

Nei soggetti sani la clearance totale è stimata in 22 (\pm 3) l/ora; il 50% viene eliminato per via renale (11 l/ora). La clearance renale rappresenta circa il 35% della dose somministrata. Il metabolismo e l'escrezione biliare/intestinale costituiscono la clearance rimanente. Il $t_{1/2}$ per la somministrazione orale è 10-14 ore.

Linearità/non linearità

Edoxaban presenta una farmacocinetica approssimativamente proporzionale alla dose, per dosi da 15 mg a 60 mg, nei soggetti sani.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Tenendo conto della funzionalità renale e del peso corporeo, l'età non ha avuto un effetto addizionale clinicamente significativo sulla farmacocinetica di edoxaban in un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio registrativo di fase 3 nella FANV (ENGAGE AF-TIMI 48).

Sesso

Tenendo conto del peso corporeo, il sesso non ha avuto un effetto addizionale clinicamente significativo sulla farmacocinetica di edoxaban in un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio di fase 3 nella FANV (ENGAGE AF-TIMI 48).

Origine etnica

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio ENGAGE AF-TIMI 48, l'esposizione massima e totale in pazienti asiatici e non asiatici sono state sovrapponibili.

Compromissione renale

L'AUC plasmatica per i soggetti con compromissione renale lieve (CrCL > 50 - 80 ml/min), moderata (CrCL 30 - 50 ml/min) e severa (CrCL < 30 ml/min, ma non sottoposti a dialisi) risultava aumentata rispettivamente del 32%, 74% e 72%, in confronto con i soggetti con funzionalità renale nella norma.

Nei pazienti con compromissione renale, il profilo dei metaboliti si modifica e si forma una maggiore quantità di metaboliti attivi.

Esiste una correlazione lineare tra la concentrazione plasmatica di edoxaban e l'attività anti-FXa, indipendentemente dalla funzionalità renale.

I soggetti con ESRD sottoposti a dialisi peritoneale hanno avuto un'esposizione totale superiore del 93% rispetto ai soggetti sani.

I modelli di farmacocinetica di popolazione indicano che l'esposizione è pressoché doppia nei pazienti con compromissione renale severa (CrCL 15-29 ml/min), rispetto ai pazienti con funzionalità renale nella norma.

Attività anti-FXa per categoria di CrCL

La tabella 12 seguente mostra l'attività anti-fattore Xa di edoxaban per categoria di CrCL per ogni indicazione.

Tabella 12: Attività anti-FXa di edoxaban in base alla clearance della creatinina

Dose di edoxaban	CrCL (ml/min)	Attività anti-FXa di edoxaban post-somministrazione (UI/ml) ¹	Attività anti-FXa di edoxaban pre-somministrazione (UI/ml) ²
Mediana [intervallo 2,5 - 97,5%]			
Prevenzione di ictus ed embolia sistemica: FANV			
30 mg QD	da ≥ 30 a ≤ 50	2,92 [0,33 - 5,88]	0,53 [0,11 - 2,06]
60 mg QD*	da > 50 a ≤ 70	4,52 [0,38 - 7,64]	0,83 [0,16 - 2,61]
	da > 70 a ≤ 90	4,12 [0,19 - 7,55]	0,68 [0,05 - 2,33]
	da > 90 a ≤ 110	3,82 [0,36 - 7,39]	0,60 [0,14 - 3,57]
	da > 110 a ≤ 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]
Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (TEV)			
30 mg QD	da ≥ 30 a ≤ 50	2,21 [0,14 - 4,47]	0,22 [0,00 - 1,09]
60 mg QD*	da > 50 a ≤ 70	3,42 [0,19 - 6,13]	0,34 [0,00 - 3,10]
	da > 70 a ≤ 90	2,97 [0,24 - 5,82]	0,24 [0,00 - 1,77]
	da > 90 a ≤ 110	2,82 [0,14 - 5,31]	0,20 [0,00 - 2,52]
	da > 110 a ≤ 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]

*Riduzione della dose a 30 mg per basso peso corporeo ≤ 60 kg o somministrazione concomitante di specifici inibitori della P-glicoproteina (P-gp)

¹ Post-somministrazione è equivalente alla C_{max} (i campioni post-somministrazione sono stati prelevati 1-3 ore dopo la somministrazione di edoxaban)

² Pre-somministrazione è equivalente alla C_{\min}

Anche se il trattamento con edoxaban non richiede il monitoraggio di routine, l'effetto anticoagulante può essere stimato mediante un dosaggio quantitativo calibrato dell'anti-fattore Xa, che può essere utile in situazioni eccezionali in cui conoscere l'esposizione a edoxaban può aiutare a prendere una decisione clinica, come nei casi di sovradosaggio e di chirurgia d'urgenza (vedere anche paragrafo 4.4).

Emodialisi

Una seduta di emodialisi di 4 ore ha ridotto l'esposizione totale di edoxaban di meno del 9%.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata la farmacocinetica e la farmacodinamica sono risultate sovrapponibili a quelle del gruppo di controllo di soggetti sani abbinati. Edoxaban non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio ENGAGE AF-TIMI 48 nella FANV, la C_{\max} e l'AUC nei pazienti con peso corporeo mediano basso (55 kg) sono risultate aumentate rispettivamente del 40% e del 13% rispetto ai pazienti con peso corporeo mediano elevato (84 kg). Negli studi clinici di fase 3 (sia per l'indicazione FANV sia per TEV), i pazienti con peso corporeo ≤ 60 kg sono stati trattati con una dose di edoxaban ridotta del 50% e hanno presentato un'efficacia simile e sanguinamento minore rispetto a warfarin.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

PT, INR, aPTT e anti-fattore Xa mostrano una correlazione lineare con le concentrazioni di edoxaban.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno o fototossicità.

Tossicologia della riproduzione

Edoxaban ha determinato emorragia vaginale a dosi elevate nel ratto e nel coniglio, ma non ha avuto effetti sulle capacità riproduttive dei ratti genitori.

Nel ratto, non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile.

Negli studi sulla riproduzione negli animali, i conigli hanno evidenziato una maggiore incidenza di anomalie della colecisti a una dose di 200 mg/kg, pari a circa 65 volte la dose umana massima raccomandata di 60 mg/die, sulla base della superficie corporea totale in mg/m^2 . Un aumento delle perdite post-impianto si è verificato rispettivamente nei ratti a 300 mg/kg/die (circa 49 volte la dose umana massima raccomandata) e nei conigli a 200 mg/kg/die (circa 65 volte la dose umana massima raccomandata).

Edoxaban era escreto nel latte di ratto.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Il principio attivo edoxaban tosilato persiste nell'ambiente (per istruzioni sullo smaltimento, vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Mannitolo (E421)
Amido pregelatinizzato
Crospovidone
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Macrogol 8000
Titanio biossido (E171)
Talco
Cera carnauba
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio. Confezioni da 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film.

Blister divisibili per dose unitaria in PVC/alluminio da 10 x 1, 50 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lixiana 60 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di edoxaban (come tosilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film rotonde, di colore giallo (10,5 mm di diametro), con impresso "DSC L60".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA).

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti (vedere paragrafo 4.4 per i pazienti con EP emodinamicamente instabili).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica

La dose raccomandata è 60 mg di edoxaban una volta al giorno.

Nei pazienti affetti da FANV la terapia con edoxaban deve essere continuata a lungo termine.

Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (TEV)

La dose raccomandata è 60 mg di edoxaban una volta al giorno, dopo l'uso iniziale di un anticoagulante per via parenterale per almeno 5 giorni (vedere paragrafo 5.1). Edoxaban e l'anticoagulante iniziale per via parenterale non devono essere somministrati contemporaneamente. La durata della terapia per il trattamento di TVP ed EP (tromboembolia venosa, TEV) e per la prevenzione delle recidive di TEV deve essere personalizzata dopo una attenta valutazione dei benefici del trattamento rispetto al rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento di breve durata (almeno 3 mesi) si deve basare su fattori di rischio transitori (come ad esempio recente intervento chirurgico, trauma, immobilizzazione), mentre una durata prolungata si deve basare su fattori di rischio permanenti, quali TVP o EP idiopatica.

Per la FANV e la TEV la dose raccomandata è 30 mg di edoxaban una volta al giorno, nei pazienti con uno o più dei fattori clinici seguenti:

- compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina (CrCL) 15 - 50 ml/min)
- basso peso corporeo ≤ 60 kg
- uso concomitante dei seguenti inibitori della glicoproteina P (P-gp): ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo.

Tabella 1: Riassunto della posologia nella FANV e nella TEV (TVP ed EP)

Guida riassuntiva per la somministrazione		
Dose raccomandata		60 mg una volta al giorno
Raccomandazione sulla dose per i pazienti con uno o più dei fattori clinici seguenti:		
Compromissione renale	<i>Moderata o severa (CrCL 15 - 50 ml/min)</i>	30 mg una volta al giorno
Basso peso corporeo	≤ 60 kg	
Inibitori della P-gp	<i>Ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo</i>	

Dimenticanza di una dose

In caso di dimenticanza di una dose di Lixiana, il paziente deve assumere la dose immediatamente e continuare il giorno seguente con lo schema di assunzione raccomandato una volta al giorno. Il paziente non deve prendere nello stesso giorno una dose doppia di quella prescritta per compensare la dimenticanza della dose.

Passaggio da o ad altra terapia

Una terapia anticoagulante continuata è importante nei pazienti con FANV e TEV. Potrebbero esserci situazioni che giustificano un cambiamento della terapia anticoagulante (Tabella 2).

Tabella 2: Passaggio da o ad altra terapia

Passaggio alla terapia con Lixiana		
Da	A	Raccomandazione
Antagonista della vitamina K (AVK)	Lixiana	Interrompere l'AVK e iniziare l'assunzione di Lixiana quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è $\leq 2,5$.
Anticoagulanti orali diversi da AVK <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroxaban • apixaban 	Lixiana	Interrompere dabigatran, rivaroxaban o apixaban e iniziare ad assumere Lixiana all'ora in cui sarebbe prevista la dose successiva dell'anticoagulante orale (vedere paragrafo 5.1).
Anticoagulanti parenterali	Lixiana	Questi medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente. Anticoagulanti per via sottocutanea (es.: eparina a basso peso molecolare (LMWH), fondaparinux): Interrompere l'anticoagulante per via sottocutanea e iniziare ad assumere Lixiana nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di anticoagulante per via sottocutanea.
		Eparina non frazionata per via endovenosa (UFH): Interrompere l'infusione e iniziare Lixiana 4 ore dopo.

Passaggio da Lixiana ad altra terapia		
Da	A	Raccomandazione
Lixiana	Antagonista della vitamina K (AVK)	<p>Durante il passaggio da Lixiana agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Durante il passaggio a un anticoagulante alternativo deve essere assicurata un'anticoagulazione adeguata.</p> <p><i>Opzione orale:</i> per i pazienti attualmente trattati con una dose da 60 mg, somministrare una dose di Lixiana da 30 mg una volta al giorno, insieme a una dose adeguata di AVK.</p> <p>Per i pazienti attualmente trattati con una dose da 30 mg (per uno o più dei fattori clinici seguenti: compromissione renale moderata o severa (CrCL 15 - 50 ml/min), basso peso corporeo o uso di alcuni inibitori della P-gp), somministrare una dose di Lixiana da 15 mg una volta al giorno, insieme a una dose adeguata di AVK.</p> <p>I pazienti non devono assumere una dose di carico di AVK al fine di raggiungere rapidamente un INR stabile compreso tra 2 e 3. Si raccomanda di tenere conto della dose di mantenimento di AVK e dell'eventuale precedente trattamento dei pazienti con un AVK, oppure di usare un valido algoritmo di trattamento per l'AVK basato sull'INR, in conformità alla pratica locale.</p> <p>Una volta conseguito un $INR \geq 2,0$, si deve interrompere l'assunzione di Lixiana. La maggior parte dei pazienti (85%) dovrebbe essere in grado di raggiungere un $INR \geq 2,0$ entro 14 giorni di somministrazione concomitante di Lixiana e AVK. Dopo 14 giorni si raccomanda di interrompere Lixiana e di continuare l'aumento graduale della dose di AVK al fine di conseguire un INR compreso tra 2 e 3.</p> <p>Durante i primi 14 giorni di terapia concomitante, si raccomanda di misurare l'INR almeno tre volte subito prima di assumere la dose giornaliera di Lixiana, al fine di ridurre al minimo l'influenza di Lixiana sulle misurazioni dell'INR. La somministrazione concomitante di Lixiana e AVK può aumentare l'INR post-somministrazione di Lixiana fino al 46%.</p> <p><i>Opzione parenterale:</i> interrompere l'assunzione di Lixiana e somministrare un anticoagulante parenterale e un AVK al momento della successiva dose di Lixiana prevista. Una volta conseguito un INR stabile $\geq 2,0$, interrompere l'anticoagulante parenterale e continuare con l'AVK.</p>

Passaggio da Lixiana ad altra terapia		
Da	A	Raccomandazione
Lixiana	Anticoagulanti orali diversi da AVK	Interrompere l'assunzione di Lixiana e iniziare l'anticoagulante non-AVK nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di Lixiana.
Lixiana	Anticoagulanti parenterali	Questi medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente. Interrompere l'assunzione di Lixiana e iniziare l'anticoagulante parenterale nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di Lixiana.

Popolazioni speciali

Valutazione della funzione renale:

- La funzione renale deve essere valutata in tutti i pazienti calcolando la clearance della creatinina (CrCL), prima di iniziare il trattamento con Lixiana, al fine di escludere i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (CrCL < 15 ml/min), di utilizzare la dose corretta di Lixiana nei pazienti con CrCL 15-50 ml/min (30 mg una volta al giorno) e nei pazienti con CrCL > 50 ml/min (60 mg una volta al giorno) e per decidere l'impiego di Lixiana nei pazienti con aumentata clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.4).
- La funzione renale deve essere valutata inoltre quando se ne sospetta un'alterazione durante il trattamento (ad es. ipovolemia, disidratazione e in caso di uso concomitante di alcuni medicinali).

Il metodo utilizzato per stimare la funzione renale (CrCL in ml/min) durante lo sviluppo clinico di Lixiana è stato il metodo di Cockcroft-Gault. La formula è la seguente:

- per la creatinina in $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{età [anni]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ se donna})}{\text{creatinina sierica } [\mu\text{mol/l}]}$$

- per la creatinina in mg/l:

$$\frac{140 - \text{età [anni]} \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ se donna})}{72 \times \text{creatinina sierica [mg/dl]}}$$

Questo metodo è raccomandato quando si valuta la CrCL dei pazienti prima e durante il trattamento con Lixiana.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve (CrCL > 50 – 80 ml/min), la dose raccomandata è 60 mg di Lixiana una volta al giorno.

Nei pazienti con compromissione renale moderata o severa (CrCL 15 – 50 ml/min), la dose raccomandata è 30 mg di Lixiana una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con CrCL < 15 ml/min (*End Stage Renal Disease*, ESRD) o in dialisi, l'uso di Lixiana non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Lixiana è controindicato in pazienti con patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con compromissione epatica severa, l'uso di Lixiana non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, la dose raccomandata è 60 mg di Lixiana una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2). Lixiana deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con elevati livelli di enzimi epatici (ALT/AST > 2 volte il limite superiore della norma (ULN)) o bilirubina totale \geq 1,5 volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, Lixiana deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Prima di iniziare il trattamento con Lixiana devono essere eseguiti i test di funzionalità epatica.

Peso corporeo

Per i pazienti con peso corporeo \leq 60 kg, la dose raccomandata è 30 mg di Lixiana una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Non è richiesta una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Sesso

Non è richiesta una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Uso concomitante di Lixiana con inibitori della glicoproteina P (P-gp)

Nei pazienti che assumono Lixiana in concomitanza con i seguenti inibitori della P-gp: ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo, la dose raccomandata è 30 mg di Lixiana una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Non è richiesta una riduzione della dose in caso di uso concomitante di amiodarone, chinidina o verapamil (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di Lixiana con altri inibitori della P-gp, inclusi gli inibitori delle proteasi dell'HIV, non è stato studiato.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lixiana nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Lixiana può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Sanguinamento clinicamente significativo in atto.
- Malattia epatica associata a coagulopatia ed a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante.
- Lesioni o condizioni tali da costituire un rischio significativo di sanguinamento maggiore. Queste possono includere ulcerazione gastrointestinale recente o in corso, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, recente traumatismo cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o disfunzioni vascolari maggiori a livello intraspinale o intracerebrale.
- Ipertensione severa non controllata.
- Trattamento concomitante con altri anticoagulanti, come le eparine non frazionate, le eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), i derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), gli anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, rivaroxaban, apixaban, ecc.), tranne nel

caso specifico di cambiamento di terapia anticoagulante orale (vedere paragrafo 4.2) o quando le eparine non frazionate siano somministrate a dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale, venoso o arterioso (vedere paragrafo 4.5).

- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Lixiana 15 mg non è indicato in monoterapia perché potrebbe avere una ridotta efficacia. È indicato unicamente per il passaggio da Lixiana 30 mg (pazienti con uno o più fattori clinici che determinano un aumento dell'esposizione; vedere tabella 1) ad AVK, insieme a una dose adeguata di AVK (vedere tabella 2, paragrafo 4.2).

Rischio emorragico

Edoxaban aumenta il rischio di sanguinamento e può causare sanguinamento grave, potenzialmente fatale. Come per altri anticoagulanti, si raccomanda cautela nell'utilizzo di Lixiana in pazienti con aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di Lixiana dev'essere sospesa in caso di emorragia severa (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Negli studi clinici i sanguinamenti delle mucose (ad es. epistassi, sanguinamenti gastrointestinali e genito-urinari) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con edoxaban, rispetto al trattamento con AVK. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se ritenuto opportuno, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti.

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, presentano un rischio emorragico aumentato. Tali pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per la comparsa di segni e sintomi di complicanze emorragiche e anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Una riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve indurre a ricercare un focolaio emorragico.

L'effetto anticoagulante di edoxaban non può essere monitorato in modo affidabile con i test di laboratorio standard.

Non è disponibile un agente specifico per l'inversione dell'effetto anticoagulante di edoxaban (vedere paragrafo 4.9).

L'emodialisi non contribuisce in misura significativa alla clearance di edoxaban (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

La somministrazione concomitante di Lixiana con acido acetilsalicilico (ASA) in pazienti anziani richiede cautela, a causa di un rischio di emorragia potenzialmente più elevato in questa popolazione (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale

Nei soggetti con compromissione renale lieve (CrCL > 50 - 80 ml/min), moderata (CrCL 30 - 50 ml/min) e severa (CrCL < 30 ml/min, ma non sottoposti a dialisi), l'AUC plasmatica risultava aumentata rispettivamente del 32%, 74% e 72%, in rapporto ai soggetti con funzionalità renale nella norma (vedere paragrafo 4.2 per la riduzione della dose).

Nei pazienti con ESRD o in dialisi, l'uso di Lixiana non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Funzione renale nella FANV

Una tendenza verso una riduzione dell'efficacia a fronte di un aumento della clearance della creatinina è stata osservata con edoxaban, rispetto a warfarin ben gestito (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, nei

pazienti con FANV ed elevata clearance della creatinina edoxaban deve essere usato solo dopo un'attenta valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico individuale.

Valutazione della funzione renale: la CrCL deve essere monitorata all'inizio del trattamento in tutti i pazienti e successivamente quando clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Lixiana non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Lixiana deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con elevati livelli di enzimi epatici (ALT/AST > 2 volte l'ULN) o bilirubina totale $\geq 1,5$ volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, Lixiana deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Prima di iniziare il trattamento con Lixiana devono essere eseguiti i test di funzionalità epatica.

Si raccomanda il monitoraggio periodico della funzionalità epatica nei pazienti in trattamento con Lixiana per oltre un anno.

Interruzione per intervento chirurgico e altri interventi

Se l'anticoagulazione deve essere interrotta per ridurre il rischio di sanguinamento in corso di interventi chirurgici o altre procedure, Lixiana deve essere sospeso non appena possibile e preferibilmente almeno 24 ore prima dell'intervento.

Nel decidere l'eventualità di rimandare una procedura fino a 24 ore dopo l'ultima dose di Lixiana, deve essere valutato l'aumentato rischio emorragico in rapporto all'urgenza dell'intervento. Il trattamento con Lixiana deve essere ripreso al più presto dopo l'intervento chirurgico o altra procedura non appena sia stata raggiunta un'emostasi adeguata, tenendo presente che il tempo richiesto per l'insorgenza dell'effetto terapeutico anticoagulante di edoxaban è 1 – 2 ore. Se durante o dopo l'intervento chirurgico non possono essere assunti medicinali orali, si deve considerare la somministrazione di un anticoagulante parenterale e poi passare a Lixiana per via orale una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici e trombolitici

L'uso concomitante di medicinali che influiscono sull'emostasi può aumentare il rischio di sanguinamento. Questi comprendono acido acetilsalicilico (ASA), inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂, altri agenti antitrombotici, terapia fibrinolitica e uso cronico di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (vedere paragrafo 4.5).

Protesi valvolari cardiache e stenosi mitralica da moderata a severa

Edoxaban non è stato studiato in pazienti con valvole cardiache meccaniche, in pazienti durante i 3 mesi successivi all'impianto di una bioprotesi valvolare cardiaca, con o senza fibrillazione atriale, o in pazienti con stenosi mitralica da moderata a severa. Pertanto, l'uso di edoxaban non è raccomandato in questi pazienti.

Pazienti con EP emodinamicamente instabili o pazienti che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare

Lixiana non è raccomandato in alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con embolia polmonare emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombolisi o embolectomia polmonare, poiché la sicurezza e l'efficacia di edoxaban non sono state stabilite in tali situazioni cliniche.

Pazienti con neoplasie attive

L'efficacia e la sicurezza di edoxaban nel trattamento e/o nella prevenzione della TEV nei pazienti con neoplasie attive non sono state stabilite.

Parametri di laboratorio relativi alla coagulazione

Anche se il trattamento con edoxaban non richiede il monitoraggio continuo, l'effetto anticoagulante può essere stimato mediante un dosaggio quantitativo calibrato dell'anti-fattore Xa, che può essere d'aiuto nel prendere una decisione clinica in situazioni particolari, come nei casi di sovradosaggio e di chirurgia d'urgenza (vedere anche paragrafo 5.2).

Edoxaban prolunga i test di coagulazione standard, quali tempo di protrombina (PT), l'INR e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), in conseguenza dell'inibizione dell'FXa. Tuttavia, le modifiche osservate in questi test di coagulazione, alle dosi terapeutiche previste, sono minime, soggette ad un alto grado di variabilità e non sono utili per il monitoraggio dell'effetto anticoagulante di edoxaban.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Edoxaban viene assorbito prevalentemente nella parte superiore del tratto gastrointestinale. Pertanto, i medicinali o le condizioni patologiche che aumentano lo svuotamento gastrico e la motilità intestinale possono ridurre la dissoluzione e l'assorbimento di edoxaban.

Inibitori della P-gp

Edoxaban è un substrato del trasportatore di efflusso P-gp. Negli studi di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di edoxaban con gli inibitori della P-gp ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo, chinidina o verapamil ha prodotto un aumento delle concentrazioni plasmatiche di edoxaban. L'uso concomitante di edoxaban con ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo richiede una riduzione della dose a 30 mg una volta al giorno. L'uso concomitante di edoxaban con chinidina, verapamil o amiodarone non richiede una riduzione della dose sulla base dei dati clinici (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di edoxaban con altri inibitori della P-gp, inclusi gli inibitori delle proteasi dell'HIV, non è stato studiato.

Durante l'uso concomitante con i seguenti inibitori della P-gp, Lixiana deve essere somministrato alla dose di 30 mg una volta al giorno:

- *Ciclosporina*: la somministrazione concomitante di una dose singola di ciclosporina da 500 mg con una dose singola di edoxaban da 60 mg ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban rispettivamente del 73% e del 74%.
- *Dronedarone*: dronedarone 400 mg due volte al giorno per 7 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 5, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban rispettivamente dell'85% e del 46%.
- *Eritromicina*: eritromicina 500 mg quattro volte al giorno per 8 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 7, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban rispettivamente dell'85% e del 68%.
- *Ketoconazolo*: ketoconazolo 400 mg una volta al giorno per 7 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 4, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban rispettivamente dell'87% e dell'89%.

Durante l'uso concomitante con i seguenti inibitori della P-gp, Lixiana è raccomandato alla dose di 60 mg una volta al giorno:

- *Chinidina*: chinidina 300 mg una volta al giorno i Giorni 1 e 4 e tre volte al giorno i Giorni 2 e 3, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 3, ha aumentato l'AUC di edoxaban nelle 24 ore del 77% e la C_{max} dell'85%.
- *Verapamil*: verapamil 240 mg una volta al giorno per 11 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il Giorno 10, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di edoxaban di circa il 53%.
- *Amiodarone*: la somministrazione concomitante di amiodarone 400 mg una volta al giorno con edoxaban 60 mg una volta al giorno ha aumentato l'AUC del 40% e la C_{max} del 66%. Questo

risultato non è stato considerato clinicamente significativo. Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 condotto nella FANV, l'efficacia e la sicurezza sono risultate simili per i soggetti con o senza l'uso concomitante di amiodarone.

Induttori della P-gp

La somministrazione concomitante di edoxaban e dell'induttore della P-gp rifampicina ha determinato riduzione dell'AUC media e dell'emivita di edoxaban, con possibile riduzione dei suoi effetti farmacodinamici. L'uso concomitante di edoxaban e altri induttori della P-gp (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o iperico) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di edoxaban. Edoxaban deve essere usato con cautela in caso di somministrazione concomitante di induttori della P-gp.

Substrati della P-gp

Digossina: edoxaban 60 mg una volta al giorno nei Giorni da 1 a 14, con somministrazione concomitante di dosi giornaliere ripetute di digossina 0,25 mg due volte al giorno (Giorni 8 e 9) e 0,25 mg una volta al giorno (Giorni da 10 a 14), ha aumentato la C_{max} di edoxaban del 17%, senza effetti significativi sull'AUC o sulla clearance renale allo stato stazionario. Quando sono stati esaminati gli effetti di edoxaban anche sulla farmacocinetica di digossina, la C_{max} della digossina è risultata aumentata di circa il 28% e l'AUC del 7%. Questo dato non è stato considerato clinicamente rilevante. Non è necessaria una modifica della dose quando Lixiana è somministrato con digossina.

Anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici e FANS

Anticoagulanti: la somministrazione concomitante di edoxaban con altri anticoagulanti è controindicata a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.3).

Acido acetilsalicilico (ASA): la somministrazione concomitante di ASA (100 mg o 325 mg) ed edoxaban ha aumentato il tempo di sanguinamento rispetto alla somministrazione di ciascun medicinale da solo. La somministrazione concomitante di ASA ad alte dosi (325 mg) ha aumentato la C_{max} e l'AUC di edoxaban allo stato stazionario rispettivamente del 35% e 32%. L'uso cronico concomitante di ASA ad alte dosi (325 mg) con edoxaban non è raccomandato. La somministrazione concomitante di dosi di ASA superiori a 100 mg deve avvenire esclusivamente sotto supervisione medica.

Negli studi clinici, l'uso concomitante di ASA a basse dosi (≤ 100 mg/die), altri agenti antiaggreganti e tienopiridine era consentito e ha determinato un aumento di sanguinamento maggiore di due volte rispetto all'assenza di uso concomitante, sebbene in misura simile nei gruppi edoxaban e warfarin (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione concomitante di ASA a basse dosi (≤ 100 mg) non ha influito sul picco di esposizione o sull'esposizione totale di edoxaban, dopo dose singola o allo stato stazionario.

Edoxaban può essere somministrato in concomitanza con ASA a basse dosi (≤ 100 mg/die).

Inibitori dell'aggregazione piastrinica: nello studio ENGAGE AF-TIMI 48, l'uso concomitante di tienopiridine (ad es. clopidogrel) in monoterapia era consentito e ha determinato un aumento clinicamente rilevante del sanguinamento, sebbene con un minore rischio di sanguinamento per edoxaban rispetto a warfarin (vedere paragrafo 4.4).

L'esperienza sull'uso di edoxaban con duplice terapia antiaggregante o agenti fibrinolitici è molto limitata.

FANS: la somministrazione concomitante di naprossene ed edoxaban ha aumentato il tempo di sanguinamento rispetto alla somministrazione di ciascuno dei due medicinali da soli. Naprossene non ha avuto alcun effetto sulla C_{max} e sull'AUC di edoxaban. Negli studi clinici la somministrazione concomitante di FANS ha determinato un aumento del sanguinamento clinicamente rilevante. L'uso cronico di FANS con edoxaban non è raccomandato.

Effetto di edoxaban su altri medicinali

Edoxaban ha aumentato del 28% la C_{max} di digossina somministrata in concomitanza, senza tuttavia influire sull'AUC. Edoxaban non ha avuto alcun effetto sulla C_{max} e sull'AUC di chinidina.

Edoxaban ha ridotto la C_{max} e l'AUC di verapamil somministrato in concomitanza rispettivamente del 14% e del 16%.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza e l'efficacia di edoxaban nelle donne in gravidanza non sono state stabilite. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Per la potenziale tossicità riproduttiva, il rischio emorragico intrinseco e l'evidenza che edoxaban attraversa la placenta, Lixiana è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con edoxaban.

Allattamento

La sicurezza e l'efficacia di edoxaban nelle donne che allattano non sono state stabilite. I dati ricavati dagli animali indicano che edoxaban è escreto nel latte materno. Pertanto, Lixiana è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con edoxaban per determinare gli effetti sulla fertilità in uomini e donne. In uno studio di fertilità maschile e femminile condotto nel ratto non sono stati osservati effetti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lixiana non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di edoxaban è stata valutata in due studi di fase 3, comprendenti 21.105 pazienti con FANV (studio ENGAGE AF-TIMI 48) e 8.292 pazienti con TEV (TVP ed EP) (studio Hokusai-VTE).

L'esposizione media a edoxaban 60 mg (inclusa la dose ridotta di 30 mg) è stata di 2,5 anni in 7.012 pazienti nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 e di 251 giorni in 4.118 pazienti nello studio Hokusai-VTE.

Reazioni avverse sono state manifestate da 2.256 (32,2%) pazienti trattati con edoxaban 60 mg (dose ridotta 30 mg) nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 e da 1.249 (30,3%) pazienti nello studio Hokusai-VTE.

In entrambi gli studi le reazioni avverse più comuni correlate al sanguinamento, con edoxaban 60 mg, sulla base delle aggiudicazioni, sono state emorragia dei tessuti molli cutanei (fino al 5,9%) ed epistassi (fino al 4,7%), mentre emorragia vaginale (9,0%) è stata la più comune reazione avversa correlata al sanguinamento solo nello studio Hokusai-VTE.

Il sanguinamento può verificarsi in qualsiasi sede e può essere di grado severo e addirittura fatale (vedere paragrafo 4.4).

Altre reazioni avverse comuni per edoxaban sono state anemia, eruzione cutanea e anomalie dei test di funzionalità epatica.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 fornisce l'elenco delle reazioni avverse osservate nei due studi registrativi di fase 3, nei pazienti con TEV (TVP ed EP) (studio Hokusai-VTE) e fibrillazione atriale (studio ENGAGE AF-TIMI 48), combinati per entrambe le indicazioni. Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi e frequenza, utilizzando la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Elenco delle reazioni avverse per FANV e TEV

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Anemia	Comune
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità	Non comune
Reazione anafilattica	Raro
Edema allergico	Raro
Patologie del sistema nervoso	
Emorragia intracranica	Non comune
Emorragia subaracnoidea	Raro
Patologie dell'occhio	
Emorragia della sclera/congiuntiva	Non comune
Emorragia intraoculare	Non comune
Patologie cardiache	
Emorragia pericardica	Raro
Patologie vascolari	
Altra emorragia	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Epistassi	Comune
Emottisi	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Emorragia del tratto gastrointestinale inferiore	Comune
Emorragia del tratto gastrointestinale superiore	Comune
Emorragia orale/faringea	Comune
Nausea	Comune
Emorragia retroperitoneale	Raro
Patologie epatobiliari	
Iperbilirubinemia	Comune
Aumento della gamma-glutamilttransferasi	Comune
Aumento della fosfatasi alcalina ematica	Non comune
Aumento delle transaminasi	Non comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Emorragia dei tessuti molli cutanei	Comune
Eruzione cutanea	Comune
Prurito	Comune
Orticaria	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Emorragia intramuscolare (senza sindrome compartimentale)	Raro
Emorragia intra-articolare	Raro
Patologie renali e urinarie	
Ematuria macroscopica/Emorragia uretrale	Comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Emorragia vaginale ¹	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Emorragia al sito di iniezione	Comune
Esami diagnostici	
Anomalie dei test della funzionalità epatica	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Emorragia nella sede dell'intervento	Non comune
Emorragia subdurale	Raro
Emorragia procedurale	Raro

¹ Le frequenze di segnalazione si basano sulla popolazione femminile nelle sperimentazioni cliniche. Emorragie vaginali sono state segnalate con frequenza comune nelle donne di età inferiore a 50 anni, mentre la frequenza è stata non comune nelle donne di età superiore a 50 anni.

Descrizione di particolari reazioni avverse

A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di Lixiana può essere associato a un aumento del rischio di emorragie occulte o conclamate in qualsiasi tessuto od organo, che possono indurre anemia post-emorragica. Segni, sintomi e severità (compreso l'esito fatale) variano a seconda della sede e del grado o dell'entità dell'emorragia e/o dell'anemia (vedere paragrafo 4.9 Gestione dell'emorragia). Negli studi clinici i sanguinamenti delle mucose (ad es. epistassi, sanguinamenti gastrointestinali e genito-urinari) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con edoxaban, in confronto al trattamento con AVK. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se ritenuto opportuno, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti. Il rischio emorragico può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con severe ipertensione arteriosa non controllata e/o sottoposti a trattamenti concomitanti con effetti sull'emostasi (vedere Rischio emorragico al paragrafo 4.4). Le mestruazioni possono essere di intensità e/o durata maggiore. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiori di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota.

Con Lixiana sono state segnalate le note complicanze delle emorragie severe, come la sindrome compartimentale e la compromissione renale dovuta a ipoperfusione. Pertanto, nella valutazione delle condizioni dei pazienti in terapia anticoagulante occorre considerare l'eventualità di un'emorragia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di edoxaban può provocare emorragia. L'esperienza di casi di sovradosaggio è molto limitata.

Non è disponibile alcun antidoto specifico che possa antagonizzare gli effetti farmacodinamici di edoxaban.

In caso di sovradosaggio di edoxaban può essere presa in considerazione la somministrazione tempestiva di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento. Questa raccomandazione si basa sul trattamento standard del sovradosaggio di farmaci e sui dati disponibili con agenti simili, poiché l'uso di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento di edoxaban non è stato specificamente studiato nel programma clinico di questo medicinale.

Gestione dell'emorragia

Qualora si verificasse una complicanza emorragica in un paziente trattato con edoxaban, la successiva somministrazione di edoxaban deve essere posticipata oppure il trattamento deve essere interrotto, a seconda dei casi. Edoxaban ha un'emivita compresa tra circa 10 e 14 ore (vedere paragrafo 5.2). La gestione del paziente deve essere personalizzata in base alla severità e alla sede dell'emorragia. Secondo necessità, può essere effettuato un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi severa), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo dell'emorragia, il ripristino dei liquidi e il supporto emodinamico, la somministrazione di emoderivati (concentrati eritrocitari o plasma fresco congelato, a seconda dell'anemia o della coagulopatia associate) o di piastrine.

In caso di emorragia potenzialmente letale impossibile da controllare con misure quali trasfusione o emostasi, la somministrazione di concentrato di complesso protrombinico (PCC) a 4 fattori, alla dose di 50 UI/kg, si è dimostrata in grado di invertire gli effetti di Lixiana 30 minuti dopo il completamento dell'infusione.

Si può considerare anche la somministrazione di fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa). Tuttavia, l'esperienza clinica nell'uso di questo prodotto in soggetti trattati con edoxaban è limitata.

In base alla disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si deve considerare la possibilità di consultare un esperto di problemi della coagulazione.

Non si prevede che la protamina solfato e la vitamina K influiscano sull'attività anticoagulante di edoxaban.

Non vi è alcuna esperienza con agenti antifibrinolitici (acido tranexamico, acido aminocaproico) nei soggetti trattati con edoxaban. Non esistono né un rationale scientifico di un possibile beneficio né esperienze con gli emostatici sistemici (desmopressina, aprotinina) nei soggetti trattati con edoxaban. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che edoxaban sia dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antitrombotici, codice ATC: **non ancora assegnato**

Meccanismo d'azione

Edoxaban è un inibitore diretto, altamente selettivo e reversibile del fattore Xa, la serin proteasi situata nella via finale comune della cascata della coagulazione. Edoxaban inibisce il fattore Xa libero e

l'attività della protrombinasi. L'inibizione del fattore Xa nella cascata della coagulazione riduce la generazione di trombina, prolunga il tempo di coagulazione e riduce il rischio di formazione di trombi.

Effetti farmacodinamici

Edoxaban produce una rapida insorgenza degli effetti farmacodinamici entro 1-2 ore, che corrispondono al picco dell'esposizione ad edoxaban (C_{max}). Gli effetti farmacodinamici misurati dal dosaggio dell'attività anti-fattore Xa sono prevedibili e correlati alla dose e alla concentrazione di edoxaban. In conseguenza dell'inibizione dell'FXa, edoxaban prolunga anche il tempo di coagulazione in test quali tempo di protrombina (PT) e tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT). Le alterazioni osservate in questi test di coagulazione sono previste alla dose terapeutica; tuttavia, si tratta di alterazioni lievi, soggette a un elevato grado di variabilità e non sono utili per il monitoraggio dell'effetto anticoagulante di edoxaban.

Effetti dei marker della coagulazione in caso di passaggio dalla terapia con rivaroxaban, dabigatran o apixaban a edoxaban

Negli studi di farmacologia clinica, soggetti sani hanno ricevuto rivaroxaban 20 mg una volta al giorno, dabigatran 150 mg due volte al giorno o apixaban 5 mg due volte al giorno, seguiti da una dose singola di edoxaban di 60 mg il Giorno 4. È stato misurato l'effetto sul tempo di protrombina (PT) e su altri biomarker della coagulazione (ad es. anti-FXa, aPTT). Dopo il passaggio a edoxaban il Giorno 4, il PT risultava equivalente a quello del Giorno 3 di rivaroxaban e apixaban. Per dabigatran è stata osservata un'attività di aPTT più elevata dopo la somministrazione di edoxaban con precedente trattamento con dabigatran, rispetto a quella rilevata dopo il trattamento con edoxaban da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto all'effetto residuo del trattamento con dabigatran, tuttavia ciò non ha provocato un prolungamento del tempo di sanguinamento.

Sulla base dei dati sopra riportati, nel passaggio dal trattamento con questi anticoagulanti a edoxaban, la prima dose di edoxaban può essere somministrata nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva dell'anticoagulante precedente (vedere paragrafo 4.2).

Efficacia e sicurezza clinica

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica

Il programma clinico di edoxaban per la fibrillazione atriale è stato concepito per dimostrare l'efficacia e la sicurezza, in due gruppi, di due dosi di edoxaban, rispetto a warfarin, per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare e a rischio moderato-alto di ictus ed eventi embolici sistemici (EES).

Nello studio registrativo ENGAGE AF-TIMI 48 (uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e double-dummy, a gruppi paralleli, event-driven), 21.105 soggetti con punteggio CHADS₂ medio di 2,8 sono stati randomizzati al gruppo di trattamento con edoxaban 30 mg una volta al giorno, al gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg una volta al giorno o a warfarin. In entrambi i gruppi di trattamento con edoxaban la dose è stata dimezzata se i soggetti presentavano uno o più dei seguenti fattori clinici: compromissione renale moderata (CrCL 30 – 50 ml/min), basso peso corporeo (≤ 60 kg) o uso concomitante di inibitori specifici della P-gp (verapamil, chinidina, dronedarone).

L'endpoint primario di efficacia era l'insieme di ictus ed EES. Gli endpoint secondari di efficacia comprendevano: insieme di ictus, EES e mortalità cardiovascolare (CV); evento avverso cardiovascolare maggiore (MACE), ossia l'insieme di infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, EES non fatale e morte per causa CV o sanguinamento; insieme di ictus, EES e mortalità per tutte le cause.

L'esposizione mediana al farmaco di studio per i due gruppi di trattamento con edoxaban 60 mg e 30 mg è stata di 2,5 anni. Il follow-up mediano per i due gruppi di trattamento con edoxaban 60 mg e 30 mg è stato di 2,8 anni. L'esposizione mediana in anni-soggetto è stata pari a 15.471 e 15.840 rispettivamente per il gruppo di trattamento con 60 mg e con 30 mg; il follow-up mediano in anni-soggetto è stato pari a 19.191 e 19.216 rispettivamente per il gruppo di trattamento con 60 mg e con 30 mg.

Nel gruppo warfarin, la mediana del TTR (tempo nell'intervallo terapeutico, INR da 2,0 a 3,0) è stata del 68,4%.

L'analisi di efficacia principale era finalizzata a dimostrare la non-inferiorità di edoxaban, rispetto a warfarin, sul primo ictus o EES verificatosi durante il trattamento o entro 3 giorni dall'ultima dose assunta nella popolazione Intent-To-Treat modificata (mITT). Edoxaban 60 mg è risultato non-inferiore a warfarin per l'endpoint primario di efficacia di ictus o EES (il limite superiore del CI 97,5% dell'HR era al di sotto del margine di non-inferiorità prespecificato di 1,38 (Tabella 4).

Tabella 4: Ictus ed eventi embolici sistemici nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, in trattamento)

Endpoint primario	Edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) (N = 7.012)	Warfarin (N = 7.012)
Primo ictus/EES^a		
n	182	232
Frequenza di eventi (%/a) ^b	1,18	1,50
HR (CI 97,5%)	0,79 (0,63, 0,99)	
Valore p per la non-inferiorità ^c	< 0,0001	
Primo ictus ischemico		
n	135	144
Frequenza di eventi (%/a) ^b	0,87	0,93
HR (CI 95%)	0,94 (0,75, 1,19)	
Primo ictus emorragico		
n	40	76
Frequenza di eventi (%/a) ^b	0,26	0,49
HR (CI 95%)	0,53 (0,36, 0,78)	
Primo EES		
n (%/a) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (CI 95%)	0,62 (0,26, 1,50)	

Sigle: HR = hazard ratio vs warfarin, CI = intervallo di confidenza, n = numero di eventi, mITT = Intent-To-Treat modificata, N = numero di soggetti nella popolazione mITT, EES = evento embolico sistemico, a = anno.

^a Un soggetto può essere rappresentato su più righe.

^b La frequenza di eventi (%/a) è calcolata come numero di eventi/esposizione in anni-soggetto.

^c Il valore di p a due code si basa sul margine di non-inferiorità di 1,38.

Nel periodo di studio complessivo nella popolazione ITT (insieme di analisi per dimostrare la superiorità), ictus ed EEP confermati come tali si sono verificati in 296 soggetti nel gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg (1,57% per anno) e 337 soggetti nel gruppo warfarin (1,80% per anno). Rispetto ai soggetti trattati con warfarin, l'HR nel gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg è stato pari a 0,87 (CI 99%: 0,71, 1,07, p = 0,08 per la superiorità).

Nelle analisi dei sottogruppi, per i soggetti nel gruppo di trattamento con 60 mg in cui la dose era stata ridotta a 30 mg nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (per peso corporeo ≤ 60 kg, compromissione moderata della funzionalità renale o uso concomitante di inibitori della P-gp), la frequenza di eventi è stata: 2,29% per anno per l'endpoint primario, rispetto alla frequenza di eventi del 2,66% per anno per i soggetti abbinati nel gruppo warfarin [HR (CI 95%): 0,86 (0,66, 1,13)].

I risultati di efficacia per i principali sottogruppi prespecificati (con riduzione della dose, se richiesto), comprendenti età, peso corporeo, sesso, stato della funzionalità renale, precedente ictus o TIA, diabete e inibitori della P-gp, erano in generale coerenti con i risultati primari di efficacia per la popolazione complessiva studiata nella sperimentazione.

L'hazard ratio (edoxaban 60 mg vs warfarin) per l'endpoint primario nei centri con un tempo di INR nel range target (INR TTR) medio inferiore per warfarin è stato 0,73-0,80 per i 3 quartili più bassi (INR TTR da $\leq 57,7\%$ a $\leq 73,9\%$). È stato pari a 1,07 nei centri con il migliore controllo della terapia con warfarin (4° quartile con più del 73,9% dei valori di INR nel range terapeutico).

Vi è stata un'interazione statisticamente significativa tra l'effetto di edoxaban, rispetto a warfarin, sull'esito primario dello studio (ictus/EES) e la funzionalità renale (valore p 0,0042; mITT, periodo di studio complessivo).

La tabella 5 riporta ictus ischemici/EES per categoria di clearance della creatinina nei pazienti con FANV in ENGAGE AF-TIMI 48. In corrispondenza di un aumento della CrCL vi è una riduzione del tasso di eventi in entrambi i gruppi di trattamento.

Tabella 5: Numero di ictus ischemici/EES per categoria di clearance della creatinina in ENGAGE AF-TIMI 48, mITT, periodo di studio complessivo

Sottogruppo CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg N = 7.012			Warfarin N = 7.012			HR (CI 95%)
	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	
da ≥ 30 a ≤ 50	1.302	63	1,89	1.305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
da > 50 a ≤ 70	2.093	85	1,51	2.106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
da > 70 a ≤ 90	1.661	45	0,99	1.703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
da > 90 a ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
da > 110 a ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Sigle: N = numero di soggetti popolazione mITT periodo di studio complessivo; n = numero di pazienti nel sottogruppo

*HR non calcolato se il numero di eventi è < 5 in un gruppo di trattamento.

All'interno dei sottogruppi per funzionalità renale, i risultati per gli endpoint secondari di efficacia erano coerenti con quelli rilevati per l'endpoint primario.

I test di superiorità sono stati eseguiti sul periodo di studio complessivo ITT.

Ictus ed EES si sono verificati in un numero minore di soggetti nel gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg rispetto al gruppo warfarin (rispettivamente 1,57% e 1,80% per anno), con un HR di 0,87 (CI 99%: 0,71, 1,07, p = 0,0807 per la superiorità).

Con riferimento agli endpoint compositi prespecificati per il confronto fra il gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg e warfarin, l'HR (CI 99%) per ictus, EES e mortalità CV è stato 0,87 (0,76, 0,99), per MACE 0,89 (0,78, 1,00) e per ictus, EES e mortalità per tutte le cause 0,90 (0,80, 1,01).

I risultati per la mortalità per tutte le cause (decessi confermati) nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 sono stati 769 (3,99% per anno) per i soggetti trattati con edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta), rispetto a 836 (4,35% per anno) per warfarin [HR (CI 95%): 0,91 (0,83, 1,01)].

Mortalità per tutte le cause (decessi confermati dai responsabili della valutazione) per sottogruppi di funzionalità renale (edoxaban vs warfarin): CrCL da 30 a \leq 50 ml/min [HR (CI 95%): 0,81 (0,68, 0,97)]; CrCL da $>$ 50 a $<$ 80 ml/min [HR (CI 95%): 0,87 (0,75, 1,02)]; CrCL \geq 80 ml/min [HR (CI 95%): 1,15 (0,95, 1,40)].

Nel trattamento con edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) la frequenza di mortalità cardiovascolare è risultata inferiore rispetto a warfarin [HR (CI 95%): 0,86 (0,77, 0,97)].

Dati di efficacia confermati per la mortalità cardiovascolare per sottogruppi di funzionalità renale (edoxaban vs warfarin): CrCL da 30 a \leq 50 ml/min [HR (CI 95%): 0,80 (0,65, 0,99)]; CrCL da $>$ 50 a $<$ 80 ml/min [HR (CI 95%): 0,75 (0,62, 0,90)]; CrCL \geq 80 ml/min [HR (CI 95%): 1,16 (0,92, 1,46)],

Sicurezza nei pazienti con FANV nello studio ENGAGE AF-TIMI 48

L'endpoint primario di sicurezza è stato il sanguinamento maggiore.

Vi è stata una significativa riduzione del rischio a favore del gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg rispetto al gruppo warfarin per quanto riguarda il sanguinamento maggiore (rispettivamente 2,75% e 3,43% per anno) [HR (CI 95%): 0,80 (0,71, 0,91); $p = 0,0009$], l'emorragia intracranica (rispettivamente 0,39%, e 0,85% per anno) [HR (CI 95%): 0,47 (0,34, 0,63); $p < 0,0001$] e altri tipi di sanguinamento (Tabella 6).

Anche la riduzione di emorragie fatali è stata significativa per il gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg rispetto al gruppo warfarin (0,21% e 0,38%) [HR (CI 95%): 0,55 (0,36, 0,84); $p = 0,0059$ per la superiorità], soprattutto a causa della riduzione di emorragie intracraniche fatali [HR (CI 95%): 0,58 (0,35, 0,95); $p = 0,0312$].

Tabella 6: Eventi di sanguinamento nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 – Analisi della sicurezza in trattamento

	Edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) (N = 7.012)	Warfarin (N = 7.012)
Sanguinamento maggiore		
n	418	524
Frequenza di eventi (%/a) ^a	2,75	3,43
HR (CI 95%)	0,80 (0,71, 0,91)	
p	0,0009	
EIC^b		
n	61	132
Frequenza di eventi (%/a) ^a	0,39	0,85
HR (CI 95%)	0,47 (0,34, 0,63)	
Sanguinamento fatale		
n	32	59
Frequenza di eventi (%/a) ^a	0,21	0,38
HR (CI 95%)	0,55 (0,36, 0,84)	
Sanguinamento CRNM		
n	1.214	1.396
Frequenza di eventi (%/a) ^a	8,67	10,15
HR (CI 95%)	0,86 (0,80, 0,93)	
Qualsiasi sanguinamento confermato^c		
n	1.865	2.114
Frequenza di eventi (%/a) ^a	14,15	16,40
HR (CI 95%)	0,87 (0,82, 0,92)	

Sigle: EIC = emorragia intracranica, HR = hazard ratio vs warfarin, CI = intervallo di confidenza, CRNM = clinicamente rilevante non maggiore, n = numero di soggetti con eventi, N = numero di soggetti nella popolazione di sicurezza, a = anno.

^a La frequenza di eventi (%/a) è calcolata come numero di eventi/esposizione in anni-soggetto.

^b EIC comprende ictus emorragico primario, emorragia subaracnoidea, emorragia epi/subdurale e ictus ischemico con evoluzione emorragica maggiore. Tutte le EIC riportate nelle schede eCRF per sanguinamento cerebrovascolare e non-intracranico, confermate dai responsabili della valutazione, sono incluse nel conteggio delle EIC.

^c “Qualsiasi sanguinamento confermato” comprende quelli definiti come clinicamente conclamati dal responsabile della valutazione.

Nota: Un soggetto può essere incluso in più sottocategorie se ha manifestato un evento per tali categorie.

Il primo evento di ciascuna categoria è incluso nell’analisi.

Le tabelle 7, 8 e 9 mostrano rispettivamente emorragie maggiori, fatali e intracraniche, per categoria di clearance della creatinina, nei pazienti affetti da FANV nello studio ENGAGE AF-TIMI 48. In corrispondenza di un aumento della CrCL vi è una riduzione del tasso di eventi in entrambi i gruppi di trattamento.

Tabella 7: Numero di eventi di sanguinamento maggiore per categoria di clearance della creatinina in ENGAGE AF-TIMI 48, analisi della sicurezza in trattamento^a

Sottogruppo CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (CI 95%)
	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	
da ≥ 30 a ≤ 50	1.302	96	3,91	1.305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
da > 50 a ≤ 70	2.093	148	3,31	2.106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
da > 70 a ≤ 90	1.661	108	2,88	1.703	119	3,08	0,93 (0,72, 1,21)
da > 90 a ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34, 0,84)
da > 110 a ≤ 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)

Tabella 8: Numero di eventi di emorragia fatale per categoria di clearance della creatinina in ENGAGE AF-TIMI 48, analisi della sicurezza in trattamento^a

Sottogruppo CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (CI 95%)
	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	
da ≥ 30 a ≤ 50	1.302	9	0,36	1.305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
da > 50 a ≤ 70	2.093	8	0,18	2.106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
da > 70 a ≤ 90	1.661	10	0,26	1.703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
da > 90 a ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
da > 110 a ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabella 9: Numero di eventi di emorragia intracranica per categoria di clearance della creatinina in ENGAGE AF-TIMI 48, analisi della sicurezza in trattamento^a

Sottogruppo CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7.012)			Warfarin (N = 7.012)			HR (CI 95%)
	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	n	Numero di eventi	Tasso di eventi (%/anno)	
da ≥ 30 a ≤ 50	1.302	16	0,64	1.305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
da > 50 a ≤ 70	2.093	19	0,42	2.106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
da > 70 a ≤ 90	1.661	17	0,44	1.703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
da > 90 a ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
da > 110 a ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Sigle: N = numero di soggetti popolazione mITT periodo di studio complessivo,

n = numero di pazienti nel sottogruppo

*HR non calcolato se il numero di eventi è < 5 in un gruppo di trattamento.

^a In trattamento: tempo dalla prima dose del farmaco di studio all'ultima dose più 3 giorni.

Nelle analisi dei sottogruppi, per i soggetti nel gruppo di trattamento con 60 mg in cui la dose era stata ridotta a 30 mg nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (per peso corporeo ≤ 60 kg, compromissione renale moderata o uso concomitante di inibitori della P-gp), 104 (3,05% per anno) dei soggetti trattati con edoxaban a dose ridotta da 30 mg e 166 (4,85% per anno) dei soggetti trattati con warfarin a dose ridotta hanno manifestato un evento di sanguinamento maggiore [HR (CI 95%): 0,63 (0,50, 0,81)].

Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 si è registrato un miglioramento significativo dell'outcome clinico netto (primo ictus, EES, sanguinamento maggiore o mortalità per tutte le cause; popolazione mITT, periodo di studio complessivo) a favore di edoxaban, HR (CI 95%): 0,89 (0,83, 0,96); p = 0,0024, quando il gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg è stato confrontato con warfarin.

Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (TEV)

Il programma clinico di edoxaban per la tromboembolia venosa (TEV) è stato concepito per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di edoxaban nel trattamento di TEV ed EP e nella prevenzione delle recidive di TVP ed EP.

Nello studio registrativo Hokusai-VTE, 8.292 soggetti sono stati randomizzati a ricevere una terapia iniziale con eparina (enoxaparina o eparina non frazionata), seguita da edoxaban 60 mg una volta al giorno o il farmaco di confronto. Nel braccio di confronto, i soggetti hanno ricevuto una terapia iniziale con eparina in concomitanza con warfarin, titolata a un INR target di 2,0-3,0, seguita da warfarin da solo. La durata del trattamento era compresa fra 3 e 12 mesi ed era stabilita dallo sperimentatore sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente.

La maggior parte dei pazienti trattati con edoxaban era caucasica (69,6%) e asiatica (21,0%), il 3,8% era nero, mentre il 5,3% era classificato come Altra razza.

La durata della terapia è stata di almeno 3 mesi per 3.718 (91,6%) soggetti del gruppo edoxaban vs 3.727 (91,4%) soggetti del gruppo warfarin; di almeno 6 mesi per 3.495 (86,1%) soggetti del gruppo edoxaban vs 3.491 (85,6%) soggetti del gruppo warfarin; e di 12 mesi per 1.643 (40,5%) soggetti del gruppo edoxaban vs 1.659 (40,4%) soggetti del gruppo warfarin.

L'endpoint primario di efficacia è stato la recidiva di TEV sintomatica, definita come l'insieme di recidiva di TVP sintomatica, EP sintomatica non fatale ed EP fatale, nei soggetti durante il periodo di studio di 12 mesi. Gli endpoint secondari di efficacia comprendevano l'endpoint clinico composito di recidiva di TEV e mortalità per tutte le cause.

Edoxaban 30 mg una volta al giorno è stato utilizzato per i soggetti che presentavano uno o più dei fattori clinici seguenti: compromissione renale moderata (CrCL 30 – 50 ml/min), basso peso corporeo (≤ 60 kg), uso concomitante di inibitori specifici della P-gp.

Nello studio Hokusai-VTE (Tabella 10) edoxaban si è dimostrato non-inferiore a warfarin per l'endpoint primario di efficacia, la recidiva di TEV, che si è verificata in 130 dei 4.118 soggetti (3,2%) del gruppo edoxaban, rispetto a 146 dei 4.122 soggetti (3,5%) del gruppo warfarin [HR (CI 95%): 0,89 (0,70, 1,13); p < 0,0001 per la non-inferiorità]. Nel gruppo warfarin, la mediana del tempo nell'intervallo terapeutico (TTR) (INR da 2,0 a 3,0) è stata del 65,6%. Per i soggetti che presentavano EP (con o senza TVP), 47 soggetti del gruppo edoxaban (2,8%) e 65 soggetti del gruppo warfarin (3,9%) hanno avuto una recidiva di TEV [HR (CI 95%): 0,73 (0,50, 1,06)].

Tabella 10: Risultati di efficacia dello studio Hokusai-VTE - popolazione mITT, periodo di studio complessivo

Endpoint primario^a	Edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) (N = 4.118)	Warfarin (N = 4.122)	Edoxaban vs warfarin HR (CI 95%)^b valore p^c
Tutti i soggetti con recidiva di TEV sintomatica ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) valore p < 0,0001 (non inferiorità)
EP con o senza TVP	73 (1,8)	83 (2,0)	
EP fatale/Decesso per cui EP non può essere esclusa	24 (0,6)	24 (0,6)	
EP non fatale	49 (1,2)	59 (1,4)	
Solo TVP	57 (1,4)	63 (1,5)	

Sigle: CI = intervallo di confidenza; TVP = trombosi venosa profonda; mITT = Intent-To-Treat modificata; HR = hazard ratio vs warfarin; n = numero di soggetti con eventi; N = numero di soggetti nella popolazione mITT; EP = embolia polmonare; TEV = eventi di tromboembolia venosa.

- ^a L'endpoint primario di efficacia è la recidiva di TEV sintomatica confermata (ossia l'endpoint composito di TVP, EP non fatale ed EP fatale).
- ^b L'HR e il CI a due code si basano sul modello di regressione a rischi proporzionali di Cox, comprendendo trattamento e i seguenti fattori di stratificazione della randomizzazione come covariate: presenza di diagnosi (EP con o senza TVP, solo TVP), fattori di rischio al basale (fattori temporanei, tutti gli altri) e la necessità di una dose di edoxaban 30 mg/edoxaban placebo alla randomizzazione (sì/no).
- ^c Il valore p è per il margine di non-inferiorità predefinito di 1,5.

Tra i soggetti in cui la dose era stata ridotta a 30 mg (principalmente per basso peso corporeo o funzionalità renale), 15 soggetti trattati con edoxaban (2,1%) e 22 soggetti trattati con warfarin (3,1%) hanno avuto una recidiva di TEV [HR (CI 95%: 0,69 (0,36, 1,34)].

L'endpoint composito secondario di recidiva di TEV e mortalità per tutte le cause si è verificato in 138 soggetti (3,4%) nel gruppo edoxaban e 158 soggetti (3,9%) nel gruppo warfarin [HR (CI 95%): 0,87 (0,70, 1,10)].

I risultati per la mortalità per tutte le cause (decessi confermati) nello studio Hokusai-VTE sono stati 136 (3,3%) per i soggetti che assumevano edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta), rispetto a 130 (3,2%) per warfarin.

Nell'analisi dei sottogruppi prespecificati di soggetti con EP, in 447 (30,6%) e 483 (32,2%) soggetti trattati rispettivamente con edoxaban e warfarin è stata identificata la presenza di EP ed NT-proBNP (N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide) \geq 500 pg/ml. L'endpoint primario di efficacia si è verificato in 14 (3,1%) e 30 (6,2%) soggetti trattati rispettivamente con edoxaban e warfarin [HR (CI 95%): 0,50 (0,26, 0,94)].

I risultati di efficacia per i principali sottogruppi prespecificati (con riduzione della dose, se richiesto), comprendenti età, peso corporeo, sesso e stato della funzionalità renale, erano coerenti con i risultati primari di efficacia per la popolazione complessiva studiata nella sperimentazione.

Sicurezza nei pazienti con TEV (TVP ed EP) nello studio Hokusai-VTE

L'endpoint primario di sicurezza era il sanguinamento clinicamente rilevante (maggiore o clinicamente rilevante non maggiore).

La Tabella 11 riassume gli eventi di sanguinamento confermati per l'analisi della sicurezza nel periodo di trattamento.

Vi è stata una significativa riduzione del rischio a favore di edoxaban rispetto a warfarin per l'endpoint primario di sicurezza di sanguinamento clinicamente rilevante, un insieme di sanguinamento maggiore o sanguinamento clinicamente rilevante non maggiore (CRNM), verificatosi in 349 soggetti su 4.118 (8,5%) nel gruppo edoxaban e in 423 soggetti su 4.122 (10,3%) nel gruppo warfarin [HR (CI 95%): 0,81 (0,71, 0,94); p = 0,004 per la superiorità].

Tabella 11: Eventi di sanguinamento nello studio Hokusai-VTE - Analisi della sicurezza nel periodo di trattamento^a

	Edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) (N = 4.118)	Warfarin (N = 4.122)
Sanguinamento clinicamente rilevante (maggiore e CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (CI 95%)	0,81 (0,71, 0,94)	
p	0,004 (per la superiorità)	
Sanguinamento maggiore n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (CI 95%)	0,84 (0,59, 1,21)	
EIC fatale	0	6 (0,1)
EIC non fatale	5 (0,1)	12 (0,3)
Sanguinamento CRNM		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (CI 95%)	0,80 (0,68, 0,93)	
Tutti gli eventi di sanguinamento		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
HR (CI 95%)	0,82 (0,75, 0,90)	

Sigle: EIC = emorragia intracranica, HR = hazard ratio vs warfarin; CI = intervallo di confidenza; N = numero di soggetti nella popolazione per la sicurezza, n = numero di eventi, CRNM = clinicamente rilevante non maggiore

^a Periodo di trattamento: tempo dalla prima dose del farmaco in studio all'ultima dose più 3 giorni.

^b Endpoint primario di sicurezza: sanguinamento clinicamente rilevante (insieme di sanguinamento maggiore e clinicamente rilevante non maggiore).

Nelle analisi dei sottogruppi, per i soggetti in cui la dose era stata ridotta a 30 mg nello studio Hokusai-VTE, per peso corporeo ≤ 60 kg, compromissione renale moderata o uso concomitante di inibitori della P-gp, 58 (7,9%) dei soggetti trattati con edoxaban a dose ridotta da 30 mg e 92 (12,8%) dei soggetti trattati con warfarin hanno manifestato un evento di sanguinamento maggiore o evento CRNM [HR (95%): 0,62 (0,44, 0,86)].

Nello studio Hokusai-VTE l'HR (CI 95%) per l'outcome clinico netto (ricidiva di TEV, sanguinamento maggiore o mortalità per tutte le cause; popolazione mITT, periodo di studio complessivo) è stato 1,00 (0,85, 1,18), quando edoxaban è stato confrontato con warfarin.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con edoxaban in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione della trombosi arteriosa, il trattamento della tromboembolia e la prevenzione della tromboembolia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Edoxaban viene assorbito con picco di concentrazione plasmatica raggiunto entro 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta è di circa il 62%. Il cibo aumenta il picco di esposizione in misura variabile, ma ha un effetto minimo sull'esposizione totale. Edoxaban è stato somministrato con o senza cibo nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 e nello studio Hokusai-VTE. Edoxaban è scarsamente solubile a un pH di 6,0 o superiore. La somministrazione concomitante di inibitori della pompa protonica non ha avuto alcun effetto rilevante sull'esposizione ad edoxaban.

Distribuzione

La disposizione è bifasica. Il volume di distribuzione medio è 107 l (DS 19,9). Il legame alle proteine plasmatiche *in vitro* è di circa il 55%. Non vi è un accumulo clinicamente rilevante di edoxaban (rapporto di accumulo 1,14) con la monosomministrazione giornaliera. Le concentrazioni allo stato stazionario si raggiungono entro 3 giorni.

Biotrasformazione

Edoxaban immodificato è la forma predominante nel plasma. Edoxaban è metabolizzato per idrolisi (mediata dalla carbossilesterasi 1), coniugazione od ossidazione da parte del CYP3A4/5 (< 10%). Edoxaban ha tre metaboliti attivi; il metabolita predominante (M-4), formato per idrolisi, è attivo e raggiunge meno del 10% dell'esposizione del composto originario nei soggetti sani. L'esposizione agli altri metaboliti è inferiore al 5%. Edoxaban è un substrato per il trasportatore di efflusso glicoproteina P (P-gp), ma non è substrato per i trasportatori di captazione, quali il polipeptide trasportatore di anioni organici OATP1B1, i trasportatori di anioni organici OAT1 o OAT3 o il trasportatore di cationi organici OCT2. Il suo metabolita attivo è un substrato per OATP1B1.

Eliminazione

Nei soggetti sani la clearance totale è stimata in 22 (\pm 3) l/ora; il 50% viene eliminato per via renale (11 l/ora). La clearance renale rappresenta circa il 35% della dose somministrata. Il metabolismo e l'escrezione biliare/intestinale costituiscono la clearance rimanente. Il $t_{1/2}$ per la somministrazione orale è 10-14 ore.

Linearità/non linearità

Edoxaban presenta una farmacocinetica approssimativamente proporzionale alla dose, per dosi da 15 mg a 60 mg, nei soggetti sani.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Tenendo conto della funzionalità renale e del peso corporeo, l'età non ha avuto un effetto addizionale clinicamente significativo sulla farmacocinetica di edoxaban in un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio registrativo di fase 3 nella FANV (ENGAGE AF-TIMI 48).

Sesso

Tenendo conto del peso corporeo, il sesso non ha avuto un effetto addizionale clinicamente significativo sulla farmacocinetica di edoxaban in un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio di fase 3 nella FANV (ENGAGE AF-TIMI 48).

Origine etnica

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio ENGAGE AF-TIMI 48, l'esposizione massima e totale in pazienti asiatici e non asiatici sono state sovrapponibili.

Compromissione renale

L'AUC plasmatica per i soggetti con compromissione renale lieve (CrCL > 50 - 80 ml/min), moderata (CrCL 30 - 50 ml/min) e severa (CrCL < 30 ml/min, ma non sottoposti a dialisi) risultava aumentata rispettivamente del 32%, 74% e 72%, in confronto con i soggetti con funzionalità renale nella norma.

Nei pazienti con compromissione renale, il profilo dei metaboliti si modifica e si forma una maggiore quantità di metaboliti attivi.

Esiste una correlazione lineare tra la concentrazione plasmatica di edoxaban e l'attività anti-FXa, indipendentemente dalla funzionalità renale.

I soggetti con ESRD sottoposti a dialisi peritoneale hanno avuto un'esposizione totale superiore del 93% rispetto ai soggetti sani.

I modelli di farmacocinetica di popolazione indicano che l'esposizione è pressoché doppia nei pazienti con compromissione renale severa (CrCL 15-29 ml/min), rispetto ai pazienti con funzionalità renale nella norma.

Attività anti-FXa per categoria di CrCL

La tabella 12 seguente mostra l'attività anti-fattore Xa di edoxaban per categoria di CrCL per ogni indicazione.

Tabella 12: Attività anti-FXa di edoxaban in base alla clearance della creatinina

Dose di edoxaban	CrCL (ml/min)	Attività anti-FXa di edoxaban post-somministrazione (UI/ml) ¹	Attività anti-FXa di edoxaban pre-somministrazione (UI/ml) ²
Mediana [intervallo 2,5 - 97,5%]			
Prevenzione di ictus ed embolia sistemica: FANV			
30 mg QD	da ≥ 30 a ≤ 50	2,92 [0,33 - 5,88]	0,53 [0,11 - 2,06]
60 mg QD*	da > 50 a ≤ 70	4,52 [0,38 - 7,64]	0,83 [0,16 - 2,61]
	da > 70 a ≤ 90	4,12 [0,19 - 7,55]	0,68 [0,05 - 2,33]
	da > 90 a ≤ 110	3,82 [0,36 - 7,39]	0,60 [0,14 - 3,57]
	da > 110 a ≤ 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]
Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (TEV)			
30 mg QD	da ≥ 30 a ≤ 50	2,21 [0,14 - 4,47]	0,22 [0,00 - 1,09]
60 mg QD*	da > 50 a ≤ 70	3,42 [0,19 - 6,13]	0,34 [0,00 - 3,10]
	da > 70 a ≤ 90	2,97 [0,24 - 5,82]	0,24 [0,00 - 1,77]
	da > 90 a ≤ 110	2,82 [0,14 - 5,31]	0,20 [0,00 - 2,52]
	da > 110 a ≤ 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]

*Riduzione della dose a 30 mg per basso peso corporeo ≤ 60 kg o somministrazione concomitante di specifici inibitori della P-glicoproteina (P-gp)

¹ Post-somministrazione è equivalente alla C_{max} (i campioni post-somministrazione sono stati prelevati 1-3 ore dopo la somministrazione di edoxaban)

² Pre-somministrazione è equivalente alla C_{\min}

Anche se il trattamento con edoxaban non richiede il monitoraggio di routine, l'effetto anticoagulante può essere stimato mediante un dosaggio quantitativo calibrato dell'anti-fattore Xa, che può essere utile in situazioni eccezionali in cui conoscere l'esposizione a edoxaban può aiutare a prendere una decisione clinica, come nei casi di sovradosaggio e di chirurgia d'urgenza (vedere anche paragrafo 4.4).

Emodialisi

Una seduta di emodialisi di 4 ore ha ridotto l'esposizione totale di edoxaban di meno del 9%.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata la farmacocinetica e la farmacodinamica sono risultate sovrapponibili a quelle del gruppo di controllo di soggetti sani abbinati. Edoxaban non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio ENGAGE AF-TIMI 48 nella FANV, la C_{\max} e l'AUC nei pazienti con peso corporeo mediano basso (55 kg) sono risultate aumentate rispettivamente del 40% e del 13% rispetto ai pazienti con peso corporeo mediano elevato (84 kg). Negli studi clinici di fase 3 (sia per l'indicazione FANV sia per TEV), i pazienti con peso corporeo ≤ 60 kg sono stati trattati con una dose di edoxaban ridotta del 50% e hanno presentato un'efficacia simile e sanguinamento minore rispetto a warfarin.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

PT, INR, aPTT e anti-fattore Xa mostrano una correlazione lineare con le concentrazioni di edoxaban.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno o fototossicità.

Tossicologia della riproduzione

Edoxaban ha determinato emorragia vaginale a dosi elevate nel ratto e nel coniglio, ma non ha avuto effetti sulle capacità riproduttive dei ratti genitori.

Nel ratto, non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile.

Negli studi sulla riproduzione negli animali, i conigli hanno evidenziato una maggiore incidenza di anomalie della colecisti a una dose di 200 mg/kg, pari a circa 65 volte la dose umana massima raccomandata di 60 mg/die, sulla base della superficie corporea totale in mg/m^2 . Un aumento delle perdite post-impianto si è verificato rispettivamente nei ratti a 300 mg/kg/die (circa 49 volte la dose umana massima raccomandata) e nei conigli a 200 mg/kg/die (circa 65 volte la dose umana massima raccomandata).

Edoxaban era escreto nel latte di ratto.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Il principio attivo edoxaban tosilato persiste nell'ambiente (per istruzioni sullo smaltimento, vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Mannitolo (E421)
Amido pregelatinizzato
Crospovidone
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Macrogol 8000
Titanio biossido (E171)
Talco
Cera carnauba
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio. Confezioni da 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film.

Blister divisibili per dose unitaria in PVC/alluminio da 10 x 1, 50 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di Lixiana in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto pertinente.

Il programma educativo ha lo scopo di mitigare il rischio di sanguinamento o emorragia grave nei pazienti trattati con Lixiana, informando il medico prescrittore e fornendo indicazioni sull'opportuna selezione dei pazienti, sulla posologia corretta e sulla gestione del rischio.

Il programma mira inoltre ad assicurare che gli operatori sanitari che intendono prescrivere Lixiana siano a conoscenza della Scheda di allerta per il/la paziente e che tale scheda sia consegnata ed esaminata insieme a tutti i pazienti trattati con Lixiana.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurare che, in ogni Stato membro in cui Lixiana è in commercio, tutti gli operatori sanitari destinati a utilizzare Lixiana ricevano il materiale educativo seguente:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida del medico prescrittore per gli operatori sanitari
- Scheda di allerta per il/la paziente

La Guida del medico prescrittore per gli operatori sanitari dovrà contenere gli elementi essenziali seguenti:

- Informazioni inerenti al rischio di sanguinamento
- Dettagli della popolazione potenzialmente a più elevato rischio di sanguinamento
- Controindicazioni
- Raccomandazioni per l'aggiustamento della dose nelle popolazioni a rischio, inclusi i pazienti con compromissione renale o epatica, basso peso corporeo e uso concomitante di alcuni inibitori della P-gp.
- Indicazioni sul passaggio da o ad altra terapia
- Indicazioni riguardo a intervento chirurgico o procedura invasiva e interruzione temporanea del trattamento
- Gestione di situazioni di sovradosaggio ed emorragia
- Uso di test della coagulazione e relativa interpretazione
- Necessità di fornire a tutti i pazienti una Scheda di allerta per il/la paziente e consulenza in merito a:
 - Segni o sintomi di sanguinamento e quando rivolgersi a un operatore sanitario
 - Importanza dell'adesione al trattamento
 - Necessità di portare sempre con sé la Scheda di allerta per il/la paziente
 - Necessità di informare gli operatori sanitari dell'assunzione di Lixiana, nel caso in cui i pazienti debbano sottoporsi a intervento chirurgico o procedura invasiva

La Scheda di allerta per il/la paziente deve contenere i seguenti messaggi per la sicurezza essenziali:

- Segni o sintomi di sanguinamento e quando chiedere aiuto
- Importanza dell'adesione al trattamento
- Necessità di portare sempre con sé la Scheda di allerta per il/la paziente
- Necessità di informare gli operatori sanitari dell'assunzione di Lixiana, nel caso in cui i pazienti debbano sottoporsi a intervento chirurgico o procedura invasiva

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO DELLA CONFEZIONE DA 15 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lixiana 15 mg compresse rivestite con film
edoxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di edoxaban (come tosilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse rivestite con film
10 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/993/001 10 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/016 10 x 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lixiana 15 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 10 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 15 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lixiana 15 mg compresse rivestite con film
edoxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER A DOSE UNITARIA (10 x 1 COMPRESSE) DA 15 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lixiana 15 mg compresse rivestite con film
edoxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO DELLA CONFEZIONE DA 30 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lixiana 30 mg compresse rivestite con film
edoxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di edoxaban (come tosilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film
10 x 1 compresse rivestite con film
50 x 1 compresse rivestite con film
100 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/993/002	10 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/004	14 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/005	28 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/006	30 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/007	56 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/008	60 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/009	84 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/010	90 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/011	98 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/012	100 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/013	10 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/014	50 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/015	100 x 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Lixiana 30 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 10 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 30 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lixiana 30 mg compresse rivestite con film
edoxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 14 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 30 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lixiana 30 mg compresse rivestite con film
edoxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. ALTRO

lun., mar., mer., gio., ven., sab., dom.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER A DOSE UNITARIA (10 x 1 COMPRESSE) DA 30 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lixiana 30 mg compresse rivestite con film
edoxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO DELLA CONFEZIONE DA 60 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lixiana 60 mg compresse rivestite con film
edoxaban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di edoxaban (come tosilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film
10 x 1 compresse rivestite con film
50 x 1 compresse rivestite con film
100 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/993/003	10 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/017	14 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/018	28 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/019	30 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/020	56 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/021	60 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/022	84 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/023	90 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/024	98 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/025	100 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/026	10 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/027	50 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/15/993/028	100 x 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Lixiana 60 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 10 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 60 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lixiana 60 mg compresse rivestite con film
edoxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA 14 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 60 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lixiana 60 mg compresse rivestite con film
edoxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. ALTRO

lun., mar., mer., gio., ven., sab., dom.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER A DOSE UNITARIA (10 x 1 COMPRESSE) DA 60 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lixiana 60 mg compresse rivestite con film
edoxaban

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. ALTRO

SCHEDA DI ALLERTA PER IL/LA PAZIENTE

SCHEDA DI ALLERTA PER IL/LA PAZIENTE**Lixiana**

compresse rivestite con film

edoxaban

Porti sempre con sé questa scheda.

La consegna all'operatore sanitario, farmacista, chirurgo o dentista prima di qualsiasi trattamento o intervento medico.

INFORMAZIONI SUL/LA PAZIENTE

Nome del/la paziente:

Data di nascita:

In caso di emergenza, si prega di contattare:

Nome:

N. di telefono:

DATI RELATIVI AL TRATTAMENTO

(da completare a cura del medico)

Lixiana è stato prescritto a una dose una volta al giorno di mg

Data di inizio della terapia: / (mm/aa)

Gruppo sanguigno:

Altre terapie farmacologiche/condizioni cliniche:

INFORMAZIONI SUL MEDICO PRESCRITTORE

Per maggiori informazioni o in caso di emergenza, si prega di contattare:

Nome del medico:

Numero di telefono, timbro dello studio medico:

Firma del medico:

INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

- Lixiana è un anticoagulante orale, inibitore del fattore Xa.
- Quando ci si deve sottoporre a una procedura invasiva, si deve interrompere il trattamento con Lixiana almeno 24 ore prima e usare opportuna cautela.

- Lixiana può aumentare il rischio di emorragia. In caso di emorragia clinicamente significativa, interrompere immediatamente il trattamento.
- I test di coagulazione quali INR, tempo di protrombina (PT) e tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) non sono utili per misurare l'effetto di Lixiana. Tuttavia, un dosaggio calibrato dell'anti-fattore Xa può essere d'aiuto nella decisione clinica.

Per maggiori informazioni, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Daiichi Sankyo [LOGO]

INFORMAZIONI SUL TRATTAMENTO

Le è stato prescritto Lixiana, un medicinale anticoagulante, che fluidifica il sangue e aiuta a prevenire la formazione di coaguli. È importante usare il medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico.

- Se dimentica una dose, la prenda immediatamente e continui poi il giorno seguente come al solito. Non prenda nello stesso giorno una dose doppia rispetto a quella prescritta.
- Non inizi a prendere altri medicinali (inclusi quelli da banco) senza consultare il medico.
- Non interrompa il trattamento con Lixiana senza consultare il medico perché questo medicinale può aumentare il rischio di sviluppare coaguli di sangue.
- Legga il foglio illustrativo accluso ad ogni confezione di Lixiana.

QUANDO CONSULTARE IL MEDICO

RISCHIO DI EMORRAGIA

L'assunzione di un medicinale anticoagulante come Lixiana può aumentare il rischio di emorragia. È importante perciò prestare attenzione ai possibili segni e sintomi di emorragia e contattare **immediatamente** il medico se si notano:

- lividi o emorragia sotto la pelle
- presenza di sangue nelle urine
- emissione di sangue con la tosse
- emissione di sangue o materiale che somiglia a caffè macinato con il vomito
- sanguinamento dal naso o ferite che sanguinano per molto tempo
- feci color catrame
- capogiri o mal di testa improvviso
- stanchezza inspiegabile
- sanguinamento vaginale anomalo, incluse mestruazioni più abbondanti o prolungate

Informi il medico se si manifestano sintomi insoliti.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Lixiana 15 mg compresse rivestite con film

Lixiana 30 mg compresse rivestite con film

Lixiana 60 mg compresse rivestite con film

Edoxaban

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Lixiana e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Lixiana
3. Come prendere Lixiana
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lixiana
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Lixiana e a cosa serve

Lixiana contiene il principio attivo edoxaban e appartiene a un gruppo di medicinali chiamati anticoagulanti. Questo medicinale aiuta a prevenire la formazione di coaguli di sangue. Agisce bloccando l'attività del fattore Xa, che è un importante componente della coagulazione del sangue.

Lixiana è usato negli adulti:

- **per prevenire la formazione di coaguli di sangue nel cervello (ictus) e in altri vasi sanguigni dell'organismo** in presenza di un'anomalia del ritmo cardiaco chiamata fibrillazione atriale non valvolare e almeno un fattore di rischio supplementare;
- **per trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) e nei vasi sanguigni dei polmoni (embolia polmonare)** e per **prevenire che i coaguli di sangue si riformino** nei vasi sanguigni delle gambe e/o dei polmoni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Lixiana

Non prenda Lixiana:

- se è allergico a edoxaban o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha emorragie in corso
- se ha una malattia o condizione che aumenta il rischio di gravi sanguinamenti (ad es. ulcere dello stomaco, lesioni o sanguinamenti nel cervello, o recenti interventi chirurgici al cervello o agli occhi);
- se sta prendendo altri medicinali per prevenire la coagulazione (ad es. warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban o eparine), tranne nel caso di cambiamento di terapia anticoagulante o quando sta ricevendo eparine attraverso un catetere venoso o arterioso per tenerlo aperto;
- se ha una malattia del fegato che aumenta il rischio di sanguinamento;
- se ha la pressione arteriosa alta non controllata;
- durante la gravidanza o l'allattamento.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Lixiana

- se ha un aumentato rischio di emorragie, come potrebbe essere in caso di presenza di una qualsiasi delle condizioni seguenti:
 - malattia dei reni in fase avanzata o se è sottoposto a dialisi
 - grave malattia del fegato
 - disturbi della coagulazione
 - un disturbo ai vasi sanguigni del fondo dell'occhio (retinopatia)
 - sanguinamento recente nel cervello (emorragia intracranica o intracerebrale)
 - problemi con i vasi sanguigni del cervello o della colonna vertebrale
- se ha una valvola cardiaca meccanica

Lixiana 15 mg deve essere usato solo quando si passa da Lixiana 30 mg a un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin) (vedere paragrafo 3, Come prendere Lixiana).

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico:

È molto importante prendere Lixiana prima e dopo l'intervento esattamente nei tempi indicati dal medico. Se possibile, l'assunzione di Lixiana deve essere interrotta almeno 24 ore prima di un intervento. Il medico deciderà quando riprendere il trattamento con Lixiana.

Bambini e adolescenti

Lixiana non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Non sono disponibili informazioni sul suo uso nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e Lixiana

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale,

Se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti:

- alcuni medicinali contro le infezioni da funghi (ad es. ketoconazolo)
- medicinali per il trattamento di anomalie del battito cardiaco (ad es. dronedarone, chinidina, verapamil)
- altri medicinali per ridurre la coagulazione del sangue (ad es. eparina, clopidogrel o antagonisti della vitamina K, come warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o dabigatran, rivaroxaban, apixaban)
- antibiotici (ad es. eritromicina)
- medicinali per prevenire il rigetto dell'organo dopo un trapianto (ad es. ciclosporina)
- medicinali anti-infiammatori e anti-dolorifici (ad es. naprossene o acido acetilsalicilico (aspirina))

Informi il medico prima di prendere Lixiana, perché questi medicinali possono aumentare gli effetti di Lixiana e la possibilità che si verifichi un sanguinamento indesiderato. Il medico deciderà se deve essere trattato con Lixiana e se deve essere tenuto sotto osservazione.

Se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti:

- alcuni medicinali per il trattamento dell'epilessia (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital)
- iperico, un medicinale di origine vegetale usato per il trattamento dell'ansia e della depressione lieve
- rifampicina, un antibiotico

Se una delle condizioni descritte la riguarda, informi il medico prima di prendere Lixiana, poiché gli effetti di Lixiana potrebbero essere ridotti. Il medico deciderà se deve essere trattato con Lixiana e se deve essere tenuto sotto osservazione.

Gravidanza e allattamento

Non prenda Lixiana se è in gravidanza o se sta allattando con latte materno. Se esiste la possibilità che lei possa iniziare una gravidanza, utilizzi un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento con Lixiana. Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Lixiana, informi immediatamente il medico, che deciderà come procedere.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Lixiana non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come prendere Lixiana

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose da assumere

La dose raccomandata è una compressa da **60 mg** una volta al giorno.

- **Se la funzionalità renale è compromessa**, il medico può decidere di ridurre la dose a una compressa da **30 mg** una volta al giorno
- **Se il peso corporeo è pari o inferiore a 60 kg**, la dose raccomandata è una compressa da **30 mg** una volta al giorno.
- **Se il medico ha prescritto medicinali noti come inibitori della P-gp**: ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo, la dose raccomandata è una compressa da **30 mg** una volta al giorno.

Come prendere la compressa

Ingerisca la compressa, preferibilmente con acqua.

Lixiana può essere assunto con o senza cibo.

Il medico può modificare il trattamento anticoagulante come segue:

Passaggio da antagonisti della vitamina K (AVK) (ad es. warfarin) a Lixiana

Interrompa il trattamento con l'antagonista della vitamina K (ad es. warfarin). Il medico dovrà eseguire delle analisi del sangue e le spiegherà quando iniziare a prendere Lixiana.

Passaggio da anticoagulanti orali diversi dagli AVK (dabigatran, rivaroxaban o apixaban) a Lixiana

Interrompa il trattamento con i medicinali precedenti (ad es. dabigatran, rivaroxaban o apixaban) e inizi a prendere Lixiana nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva.

Passaggio da anticoagulanti per via parenterale (ad es. eparina) a Lixiana

Interrompa il trattamento con l'anticoagulante (ad es. eparina) e inizi a prendere Lixiana nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di anticoagulante.

Passaggio da Lixiana ad antagonisti della vitamina K (ad es. warfarin)

Se sta assumendo Lixiana da 60 mg:

Il medico le chiederà di ridurre la dose di Lixiana a una compressa da 30 mg una volta al giorno e di assumerla insieme a un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin). Il medico dovrà eseguire delle analisi del sangue e le spiegherà quando smettere di prendere Lixiana.

Se sta assumendo Lixiana da 30 mg (dose ridotta):

Il medico le chiederà di ridurre la dose di Lixiana a una compressa da 15 mg una volta al giorno e di assumerla insieme a un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin). Il medico dovrà eseguire delle analisi del sangue e le spiegherà quando smettere di prendere Lixiana.

Passaggio da Lixiana ad anticoagulanti orali diversi dagli AVK (dabigatran, rivaroxaban o apixaban)

Interrompa il trattamento con Lixiana e inizi a prendere l'anticoagulante diverso dagli AVK (ad es. dabigatran, rivaroxaban o apixaban) nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di Lixiana.

Passaggio da Lixiana ad anticoagulanti per via parenterale (ad es. eparina)

Interrompa il trattamento con Lixiana e inizi l'anticoagulante per via parenterale (ad es. eparina) nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di Lixiana.

Se prende più Lixiana di quanto deve

Informi immediatamente il medico se ha preso troppe compresse di Lixiana.

Se ha assunto una dose di Lixiana superiore a quella raccomandata potrebbe avere un rischio maggiore di sanguinamento.

Se dimentica di prendere Lixiana

Prenda la compressa immediatamente e continui poi il giorno seguente con l'assunzione della compressa una volta al giorno, come al solito. Non prenda una dose doppia nello stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Lixiana

Non interrompa il trattamento con Lixiana senza avere consultato prima il medico, perché Lixiana serve a trattare e a prevenire malattie gravi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come altri medicinali simili (medicinali che riducono la coagulazione del sangue), Lixiana può causare sanguinamento che potrebbe essere fatale. In alcuni casi il sanguinamento potrebbe non essere evidente.

Se compare un qualsiasi evento di sanguinamento che non si risolve da solo, o se compaiono segni di sanguinamento eccessivo (debolezza inusuale, stanchezza, pallore, capogiro, mal di testa o gonfiore di origine sconosciuta), consulti immediatamente il medico.

Il medico potrà decidere di tenerla sotto stretta osservazione o di modificare il medicinale.

Elenco generale di possibili effetti indesiderati:

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Anomalie dei test della funzionalità del fegato
- Sanguinamento dalla pelle o sotto la pelle
- Anemia (bassi livelli di globuli rossi)
- Sanguinamento dal naso
- Sanguinamento dalla vagina
- Eruzione cutanea
- Sanguinamento nell'intestino
- Sanguinamento dalla bocca e/o dalla gola
- Presenza di sangue nelle urine
- Sanguinamento in seguito a una lesione (puntura)
- Sanguinamento nello stomaco
- Nausea
- Prurito

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Altri tipi di sanguinamento
- Sanguinamento negli occhi
- Sanguinamento da una ferita in seguito a un intervento chirurgico
- Emissione di sangue con la tosse
- Sanguinamento nel cervello
- Reazione allergica
- Orticaria

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

- Sanguinamento nei muscoli
- Sanguinamento nelle articolazioni
- Sanguinamento nell'addome
- Sanguinamento nel cuore
- Sanguinamento all'interno del cranio
- Sanguinamento in seguito a una procedura chirurgica

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lixiana

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. e su ciascun blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lixiana

- Il principio attivo è edoxaban (come tosilato).
Lixiana 15 mg: ogni compressa contiene 15 mg di edoxaban (come tosilato).
Lixiana 30 mg: ogni compressa contiene 30 mg di edoxaban (come tosilato).
Lixiana 60 mg: ogni compressa contiene 60 mg di edoxaban (come tosilato).
- Gli altri componenti sono:
Lixiana 15 mg: nucleo della compressa: mannitolo (E421), amido pregelatinizzato, crospovidone, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato (E470b).
Lixiana 30 mg: nucleo della compressa: mannitolo (E421), amido pregelatinizzato, crospovidone, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato (E470b).
Lixiana 60 mg: nucleo della compressa: mannitolo (E421), amido pregelatinizzato, crospovidone, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato (E470b).
- Film di rivestimento:
Lixiana 15 mg: ipromellosa (E464), macrogol 8000, titanio biossido (E171), talco, cera carnauba, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172).
Lixiana 30 mg: ipromellosa (E464), macrogol 8000, titanio biossido (E171), talco, cera carnauba, ossido di ferro rosso (E172).
Lixiana 60 mg: ipromellosa (E464), macrogol 8000, titanio biossido (E171), talco, cera carnauba, ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Lixiana e contenuto della confezione

Lixiana 15 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore arancione, di forma rotonda (6,7 mm di diametro), con "DSC L15" impresso su un lato.

Sono fornite in blister in confezioni di cartone da 10 compresse rivestite con film, o in blister divisibili per dose unitaria in confezioni di cartone da 10 x 1 compresse rivestite con film.

Lixiana 30 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore rosa, di forma rotonda (8,5 mm di diametro), con "DSC L30" impresso su un lato.

Sono fornite in blister in confezioni di cartone da 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film, o in blister divisibili per dose unitaria in confezioni di cartone da 10 x 1, 50 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film.

Lixiana 60 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo, di forma rotonda (10,5 mm di diametro), con "DSC L60" impresso su un lato.

Sono fornite in blister in confezioni di cartone da 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film, o in blister divisibili per dose unitaria in confezioni di cartone da 10 x 1, 50 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germania

Produttore

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 10 48 95 95

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 10 48 95 95

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Lda.
Tel: +351 21 4232010

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Daiichi Sankyo UK Ltd
Tel: +44-(0) 1753 893 600

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili eseguendo la scansione del codice QR con uno smartphone.

Le stesse informazioni sono disponibili anche al seguente indirizzo: www.dspatient.eu.

<Segnaposto codice QR>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.