

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Edoxaban HCS 15 mg filmomhulde tabletten  
Edoxaban HCS 30 mg filmomhulde tabletten  
Edoxaban HCS 60 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### Edoxaban HCS 15 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat edoxaban tosylaat monohydraat equivalent aan 15 mg edoxaban.

#### Edoxaban HCS 30 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat edoxaban tosylaat monohydraat equivalent aan 30 mg edoxaban.

#### Edoxaban HCS 60 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat edoxaban tosylaat monohydraat equivalent aan 60 mg edoxaban.

#### Hulpstof met bekend effect: dextraten (glucose).

Elke tablet van 15 mg bevat ongeveer 42 mg glucose.

Elke tablet van 30 mg bevat ongeveer 84 mg glucose.

Elke tablet van 60 mg bevat ongeveer 168 mg glucose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

filmomhulde tablet (tablet)

Edoxaban HCS 15 mg filmomhulde tabletten: lichtbruinoranje, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, gemarkeerd met E1 aan één kant van de tablet. Tabletafmeting: diameter ca. 6 mm.

Edoxaban HCS 30 mg filmomhulde tabletten: roze, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, gemarkeerd met E2 aan één kant van de tablet. Tabletafmeting: diameter ca. 8 mm.

Edoxaban HCS 60 mg filmomhulde tabletten: bruingele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, gemarkeerd met E3 aan één kant van de tablet. Tabletafmeting: diameter ca. 10 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Edoxaban HCS is geïndiceerd voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met een of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd  $\geq 75$  jaar, diabetes mellitus, eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA).

Edoxaban HCS is geïndiceerd voor de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en voor de preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen (zie rubriek 4.4 voor hemodynamisch onstabiele patiënten met PE).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

## Dosering

### *Preventie van beroerte en systemische embolie*

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg edoxaban.

Behandeling met edoxaban bij patiënten met nvAF dient over een langere termijn te worden voortgezet.

### *Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTE)*

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg edoxaban na aanvankelijk gebruik van parenteraal antistollingsmiddel gedurende ten minste 5 dagen (zie rubriek 5.1). Edoxaban en initiële parenterale anticoagulantia mogen niet gelijktijdig worden toegediend.

De duur van de therapie voor de behandeling van DVT en PE (veneuze trombo-embolie (VTE)), en preventie van herhaalde VTE dient per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloedingen (zie rubriek 4.4). Kortdurende therapie (ten minste 3 maanden) dient te worden gebaseerd op risicofactoren van tijdelijke aard (bijv. recente chirurgische ingreep, trauma, immobilisatie) en langere duur dient te zijn gebaseerd op permanente risicofactoren of idiopathische DVT of PE.

Voor nvAF en VTE is de aanbevolen dosis 30 mg edoxaban eenmaal daags bij patiënten met één of meerdere van de volgende klinische factoren:

- Matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCl) 15 - 50 ml/min)
- Laag lichaamsgewicht  $\leq 60$  kg
- Gelijktijdig gebruik van de volgende P-glycoproteïne (P-gp)-remmers: ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol.

**Tabel 1: Samenvatting van dosering bij nvAF en VTE (DVT en PE)**

| Samenvattende leidraad voor dosering                                                |                                                             |                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Aanbevolen dosis                                                                    |                                                             | eenmaal daags<br>60 mg<br>edoxaban |
| Dosisaanbeveling voor patiënten met een of meer van de volgende klinische factoren: |                                                             |                                    |
| Nierfunctiestoornis                                                                 | <i>Matig-ernstige of ernstige (CrCl 15 - 50 ml/min)</i>     | eenmaal daags<br>30 mg<br>edoxaban |
| Laag lichaamsgewicht                                                                | $\leq 60$ kg                                                |                                    |
| P-gp-remmers                                                                        | <i>Ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol</i> |                                    |

### *Gemiste dosis*

Wanneer een dosis edoxaban niet op het voorziene tijdstip werd ingenomen, moet de dosis onmiddellijk genomen worden en wordt de volgende dag doorgedaan met de aanbevolen eenmaal daagse inname. De patiënt mag niet het dubbele van de voorgeschreven dosis op dezelfde dag nemen om de overgeslagen dosis in te halen.

### *Overschakelen naar en van edoxaban*

Voortzetting van de antistollingstherapie is belangrijk bij patiënten met nvAF en VTE. Er kunnen zich situaties voordoen die een verandering in de antistollingstherapie rechtvaardigen (Tabel 2).

**Tabel 2: Overschakelen van antistollingstherapie voor nvAF en VTE (DVT en PE)**

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

| Overschakelen naar edoxaban                                                                                                                    |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Van                                                                                                                                            | Naar     | Aanbeveling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Vitamine K antagonist (VKA)                                                                                                                    | Edoxaban | Stop met de VKA en start met edoxaban wanneer de internationale genormaliseerde ratio (INR) $\leq 2,5$ is.                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Orale antistollingsmiddelen anders dan VKA <ul style="list-style-type: none"> <li>dabigatran</li> <li>rivaroxaban</li> <li>apixaban</li> </ul> | Edoxaban | Stop met dabigatran, rivaroxaban of apixaban en start met edoxaban op het moment van de volgende dosis van het orale antistollingsmiddel (zie rubriek 5.1).                                                                                                                                                                                                    |
| Parenterale antistollingsmiddelen                                                                                                              | Edoxaban | Deze geneesmiddelen dienen niet gelijktijdig te worden toegediend.<br>Subcutaan antistollingsmiddel (d.w.z. laagmoleculairgewichtheparine (low molecular weight heparin, LMWH), zoals fondaparinux):<br>Stop met het subcutane antistollingsmiddel en start met edoxaban op het tijdstip van de volgende geplande subcutane dosis van het antistollingsmiddel. |
|                                                                                                                                                |          | Intraveneuze niet-gefractioneerde heparine (UFH):<br>Stop met de infusie en start 4 uur later met edoxaban.                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Overschakelen van edoxaban |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Van                        | Naar | Aanbeveling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Edoxaban                   | VKA  | <p>Het kan gebeuren dat de anticoagulatie tijdens de overschakeling van edoxaban naar VKA inadequaat is.</p> <p>Tijdens elke overschakeling naar een alternatief antistollingsmiddel moet een adequate anticoagulatie continu verzekerd zijn.</p> <p><i>Orale optie:</i> Dien voor patiënten die op dit moment op een dosis van 60 mg staan, een dosis van eenmaal daags 30 mg edoxaban samen met een geschikte VKAdosis toe.</p> <p>Dien voor patiënten die nu op een dosis van 30 mg staan (voor een of meer van de volgende klinische factoren: matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 15 - 50 ml/min), laag lichaamsgewicht of gebruik met bepaalde P-gp-remmers), een eenmaal daagse dosis van 15 mg edoxaban samen met een geschikte VKA-dosis toe.</p> <p>Patiënten dienen geen oplaaddosis van VKA te</p> |

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

|          |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |                                            | <p>nemen om snel een stabiele INR tussen 2 en 3 te bereiken. Men wordt geadviseerd rekening te houden met de onderhoudsdosis van VKA en als de patiënt voorheen een VKA nam of een geldig INR-gestuurd VKA behandelingsalgoritme te gebruiken, conform de lokale praktijk.</p> <p>Zodra een INR van <math>\geq 2,0</math> is bereikt, dient te worden gestopt met edoxaban. De meeste patiënten (85%) zouden binnen de 14 dagen na gelijktijdige toediening van edoxaban en VKA een INR van <math>\geq 2,0</math> moeten kunnen bereiken. Na 14 dagen wordt geadviseerd te stoppen met edoxaban en de VKA voort te zetten en te titreren om een INR tussen 2 en 3 te bereiken.</p> <p>Het is raadzaam tijdens de eerste 14 dagen van gelijktijdige therapie de INR ten minste 3 keer te meten kort vóór inname van de dagelijkse dosis van edoxaban om de invloed van edoxaban op de INRmetingen tot een minimum te beperken. Bij gelijktijdige therapie met edoxaban en VKA, kan de INR tot maximaal 46% verhogen na de dosis van edoxaban.</p> <p><i>Parenterale optie:</i> Stop met edoxaban en dien een parenteraal antistollingsmiddel en VKA toe op het tijdstip van de volgende geplande dosis edoxaban. Zodra een stabiele INR van <math>\geq 2,0</math> wordt bereikt, wordt de toediening van het parenterale antistollingsmiddel gestopt en de VKA-therapie wordt voortgezet.</p> |
| Edoxaban | Orale antistollingsmiddelen anders dan VKA | Stop met edoxaban en start met het niet-VKA antistollingsmiddel op het tijdstip van de volgende geplande dosis edoxaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Edoxaban | Parenterale antistollingsmiddelen          | Deze geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig toegediend worden. Stop met edoxaban en start met het parenterale antistollingsmiddel op het tijdstip van de volgende geplande dosis edoxaban.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

### Speciale populaties

#### Ouderen

Er is geen dosisverlaging nodig (zie rubriek 5.2).

#### Nierfunctiestoornis

De nierfunctie moet bij alle patiënten worden beoordeeld door de CrCl te berekenen voordat behandeling met edoxaban wordt ingesteld om patiënten met terminale nierziekte (d.w.z. CrCl < 15 ml/min) uit te sluiten, om de juiste dosis edoxaban te gebruiken bij patiënten met CrCl 15 – 50 ml/min (30 mg eenmaal daags), bij patiënten met CrCl > 50 ml/min (60 mg eenmaal daags) en wanneer een beslissing wordt genomen over het gebruik van edoxaban bij patiënten met een verhoogde CrCl (zie rubriek 4.4).

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

De nierfunctie moet ook worden beoordeeld wanneer een verandering in de nierfunctie wordt vermoed tijdens behandeling (bijv. hypovolemie, dehydratie en in geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen).

De methode die werd gebruikt voor het schatten van de nierfunctie (CrCl in ml/min) tijdens de klinische ontwikkeling van edoxaban was de Cockcroft-Gault-methode. De formule is als volgt:

- Voor creatinine in  $\mu\text{mol/l}$ :

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{leeftijd [jaar]}) \times \text{gewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})}{\text{serumcreatinine } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Voor creatinine in mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{leeftijd [jaar]}) \times \text{gewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})}{72 \times \text{serumcreatinine [mg/dl]}}$$

Deze methode wordt aanbevolen voor de beoordeling van de CrCl van patiënten vóór en tijdens behandeling met edoxaban.

Bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis (CrCl > 50 - 80 ml/min) is de aanbevolen dosis eenmaal daags 60 mg edoxaban.

Bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 15 - 50 ml/min) is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg edoxaban (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met terminale nierziekte (ESRD) (CrCl < 15 ml/min) of dialysepatiënten, wordt het gebruik van edoxaban niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Edoxaban is gecontra-indiceerd bij patiënten met een leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis wordt edoxaban niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis is de aanbevolen dosis eenmaal daags 60 mg edoxaban (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van edoxaban (zie rubriek 4.4).

Patiënten met verhoogde leverenzymwaarden (alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransaminase (ASAT) > 2 x de bovengrens van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN)) of totaal bilirubine  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$  werden uitgesloten in klinische onderzoeken. Daarom dient men bij deze patiëntengroep voorzichtig te zijn met het gebruik van edoxaban (zie rubriek 4.4 en 5.2). Leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd voordat edoxaban mag worden toegediend.

#### *Lichaamsgewicht*

Voor patiënten met een lichaamsgewicht  $\leq 60 \text{ kg}$ , is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg edoxaban (zie rubriek 5.2).

#### *Geslacht*

Er is geen dosisverlaging vereist (zie rubriek 5.2).

#### *Gelijktijdig gebruik van Edoxaban HCS met P-glycoproteïne (P-gp)-remmers*

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

Bij patiënten die Edoxaban HCS en de volgende P-gp-remmers gelijktijdig nemen: ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol, is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg Edoxaban HCS (zie rubriek 4.5). Voor gelijktijdig gebruik van amiodaron, kinidine of verapamil is geen dosisverlaging nodig (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van Edoxaban HCS met andere P-gp-remmers, inclusief humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-proteaseremmers, werd niet onderzocht.

#### *Patiënten die cardioversie ondergaan*

Edoxaban HCS kan worden ingesteld of voortgezet bij patiënten die mogelijk cardioversie nodig hebben. Voor met een transoesofageaal echocardiogram (TEE) geleide cardioversie bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met anticoagulantia, moet behandeling met Edoxaban HCS ten minste **2 uur** vóór cardioversie worden gestart om adequate anticoagulatie te garanderen (zie rubriek 5.1 en 5.2). Cardioversie moet uiterlijk 12 uur na de dosis Edoxaban HCS op de dag van de procedure worden uitgevoerd.

**Voor alle patiënten die cardioversie ondergaan:** Voorafgaand aan cardioversie moet zijn bevestigd dat de patiënt Edoxaban HCS volgens voorschrift heeft ingenomen. Beslissingen over het instellen en de duur van behandeling moeten de vastgelegde richtlijnen volgen voor behandeling met anticoagulantia bij patiënten die cardioversie ondergaan.

#### *Pediatrische patiënten*

Edoxaban wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten vanaf de geboorte tot de leeftijd van 18 jaar met een bevestigd geval van VTE (PE en/of DVT), aangezien de werkzaamheid niet is vastgesteld. Beschikbare gegevens bij patiënten met VTE staan beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Edoxaban kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Voor patiënten die niet in staat zijn om de tabletten in hun geheel door te slikken, kunnen de Edoxaban HCS tabletten worden fijngemaakt en met water of appelmoes worden gemengd en onmiddellijk oraal worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Edoxaban HCS-tabletten kunnen ook worden fijngemaakt en in een kleine hoeveelheid water worden gesuspenderd en onmiddellijk worden toegediend via een neus-maagsonde of maagsonde, die nadien met water moet worden doorgespoeld (zie rubriek 5.2 en rubriek 6.6). Fijngemaakte Edoxaban HCS-tabletten zijn maximaal 4 uur stabiel in water en appelmoes.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Klinisch significante actieve bloeding.

Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen.

Letsel of een aandoening, die beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding.

Hierbij kan het gaan om huidige of recente zweervorming in het maagdarmkanaal, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico, recent hersen- of spinaal letsel, recente hersenoperatie of een spinale of oftalmologische operatie, recente intracraniale bloeding, bekende of vermoede slokdarmspataders, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysmata of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen.

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

Ernstige hypertensie die niet onder controle is.

Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen zoals UFH, LMWH (enoxaparine, dalteparine, enz.), heparinederivaten (fondaparinux, enz.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, dabigatran etexilaat, rivaroxaban, apixaban, enz.) wordt niet aanbevolen tenzij in het specifieke geval dat er van oraal antistollingsmiddel wordt gewisseld (zie rubriek 4.2) of als UFH wordt gegeven in een dosis die nodig is om een centrale veneuze of arteriële katheter open te houden (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Edoxaban 15 mg is niet geïndiceerd als monotherapie, omdat het kan leiden tot een verminderde werkzaamheid. Het is uitsluitend geïndiceerd in het overschakelingsproces van edoxaban 30 mg (patiënten met één of meerdere klinische factoren voor verhoogde blootstelling; zie tabel 1) naar VKA, in combinatie met een geschikte VKA-dosis (zie tabel 2, rubriek 4.2).

##### Risico op bloedingen

Edoxaban verhoogt het risico op bloeding en kan ernstige, mogelijk fatale bloeding veroorzaken. Voor edoxaban wordt, net als voor andere antistollingsmiddelen, aanbevolen het bij patiënten met een verhoogd risico op bloeding met voorzichtigheid te gebruiken. Toediening van edoxaban dient gestaakt te worden als ernstige bloedingen optreden (zie rubriek 4.8 en 4.9).

In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvlies (bijv. epistaxis, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien tijdens langdurige behandeling met edoxaban in vergelijking met behandeling met VKA. Daarom kan, naast adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht.

Verschillende subgroepen van patiënten, zoals hieronder beschreven, hebben een verhoogd risico op bloedingen. Deze patiënten moeten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van complicaties veroorzaakt door bloedingen en anemie (zie rubriek 4.8). Bij elke onverklaarbare daling in hemoglobine of bloeddruk dient gezocht te worden naar een bloedingslocatie.

Het antistollingseffect van edoxaban kan met standaardlaboratoriumtests niet op betrouwbare wijze worden gecontroleerd. Een specifiek antistollingsonderdrukkend middel voor edoxaban is niet beschikbaar (zie rubriek 4.9).

Hemodialyse draagt niet significant bij aan de klaring van edoxaban (zie rubriek 5.2).

##### Ouderen

In verband met een mogelijk hoger risico op bloedingen dient men voorzichtig te zijn met de gelijktijdige toediening van edoxaban met acetylsalicylzuur (ASA) bij oudere patiënten (zie rubriek 4.5).

##### Nierfunctiestoornis

De oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (area under the curve, AUC) voor proefpersonen met lichte (CrCl > 50 - 80 ml/min), matig-ernstige (CrCl 30 - 50 ml/min) en ernstige (CrCl < 30 ml/min maar zonder dialyse te ondergaan) nierfunctiestoornis was met respectievelijk 32%,

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

74% en 72% verhoogd in relatie tot proefpersonen met normale nierfunctie (zie rubriek 4.2 voor dosisverlaging).

Bij patiënten met terminale nierziekte of dialysepatiënten wordt Edoxaban HCS niet aangeraden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

#### Nierfunctie bij nvAF

In vergelijking met een goede beheersing met warfarine is voor edoxaban een neiging tot verminderde werkzaamheid waargenomen bij een verhoogde CrCl (zie rubriek 5.1 voor ENGAGE AF-TIMI 48 en aanvullende gegevens afkomstig van E314 en ETNA-AF).

Edoxaban mag alleen worden gebruikt bij patiënten met nvAF en een hoge CrCl na een zorgvuldige evaluatie van het individuele trombo-embolische en bleedingsrisico.

Beoordeling van nierfunctie: CrCl moet bij alle patiënten worden gecontroleerd bij het begin van de behandeling en nadien wanneer dat klinisch aangewezen is (zie rubriek 4.2).

#### Leverfunctiestoornis

Edoxaban wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Bij patiënten met lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van edoxaban (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verhoogde leverenzymwaarden (ALAT/ASAT > 2 x ULN) of totaal bilirubine  $\geq 1,5$  x ULN werden uitgesloten in klinische onderzoeken. Daarom dient men bij deze patiëntengroep voorzichtig te zijn met het gebruik van edoxaban (zie rubriek 4.2 en 5.2). Voorafgaand aan het starten met edoxaban dienen leverfunctietests te worden uitgevoerd.

Voor patiënten die langer dan 1 jaar worden behandeld met edoxaban wordt periodieke controle van de leverfunctie geadviseerd.

#### Stoppen voor een chirurgische ingreep en andere interventies

Wanneer moet worden gestopt met anticoagulatie voor het verminderen van het risico op bloeding bij een chirurgische ingreep of andere procedures, dient zo snel mogelijk en bij voorkeur ten minste 24 uur vóór de procedure te worden gestopt met edoxaban.

Bij de beslissing of een procedure uitgesteld zou moeten worden tot 24 uur na de laatste dosis edoxaban, dient het verhoogde risico op bloeding te worden afgewogen tegen de urgentie van de interventie. Edoxaban dient zodra adequate hemostase is vastgesteld na de chirurgische of andere procedures opnieuw te worden gestart, erop gelet dat de tijd tot begin van het therapeutische antistollingseffect van edoxaban 1 – 2 uur is. Overweeg de toediening van een parenteraal antistollingsmiddel wanneer er tijdens of na chirurgische interventie geen orale geneesmiddelen kunnen worden genomen en schakel vervolgens over op orale dagelijkse edoxaban (zie rubriek 4.2).

#### Interactie met andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die van invloed zijn op hemostase kunnen het risico op bloeding verhogen. Deze omvatten ASA, P2Y<sub>12</sub>-bloedplaatjesremmers, andere antitrombotica, fibrinolytische therapie, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotoninenoradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en chronische niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (zie rubriek 4.5).

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

#### Prothetische hartkleppen en matig-ernstige tot ernstige mitralisstenose

Edoxaban is niet bestudeerd bij patiënten met mechanische hartkleppen, bij patiënten tijdens de eerste 3 maanden na implantatie van een bioprothetische hartklep, met of zonder atriumfibrilleren, of bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige mitralisstenose. Gebruik van edoxaban bij deze patiënten wordt daarom niet aangeraden.

#### Hemodynamisch onstabiele patiënten met PE, of patiënten bij wie trombolyse of pulmonale embolectomie noodzakelijk is

Edoxaban wordt niet aanbevolen als een alternatief voor UFH bij patiënten met pulmonaire embolie die hemodynamisch onstabiel zijn of mogelijk trombolyse of pulmonale embolectomie ondergaan, aangezien de veiligheid en werkzaamheid van edoxaban niet zijn vastgesteld in deze klinische situaties.

#### Patiënten met actieve kanker

De werkzaamheid en veiligheid van edoxaban bij de behandeling en/of preventie van VTE bij patiënten met actieve kanker zijn niet vastgesteld.

#### Patiënten met antifosfolipidesyndroom

Direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen zoals edoxaban worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidesyndroom. In het bijzonder zou een behandeling met direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen bij patiënten die drievoudig positief zijn (voor lupus anticoagulans, anticardiolipine-antilichamen en antibeta 2-glycoproteïne 1-antilichamen) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogd aantal recidiverende trombosevoorvallen in vergelijking met een behandeling met vitamine K-antagonisten.

#### Laboratorium-coagulatieparameters

Hoewel voor de behandeling met edoxaban geen routinematige controle nodig is, kan het effect op anticoagulatie worden geschat door een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor Xa (anti-FXa) -bepaling. Deze evaluatie kan bijdragen aan het nemen van klinische beslissingen in specifieke situaties zoals bijv. bij overdosering en spoedoperatie (zie ook rubriek 5.2).

Edoxaban verlengt standaardstollingstests, zoals protrombinetijd (PT), INR, en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) als gevolg van Factor Xa (FXa) -remming. De veranderingen die worden waargenomen in deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis zijn echter gering, kunnen sterk variëren en kunnen niet als parameter gebruikt worden bij het controleren van het anticoagulatieeffect van edoxaban.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat dextraten (glucose). Patiënten met zeldzame glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Edoxaban wordt voornamelijk geabsorbeerd in het bovenste deel van het maagdarmkanaal. Geneesmiddelen of aandoeningen die de maaglediging of de darmmotiliteit verhogen kunnen hierdoor de desintegratie en absorptie van edoxaban verlagen.

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

### P-gp-remmers

Edoxaban is een substraat voor de effluxtransporter P-gp. In farmacokinetische (PK) onderzoeken resulteerde gelijktijdige toediening van edoxaban met de P-gp-remmers ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol, kinidine of verapamil in verhoogde plasmaconcentraties van edoxaban. Bij gelijktijdig gebruik van edoxaban met ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol is dosisverlaging tot eenmaal daags 30 mg nodig. Bij gelijktijdig gebruik van edoxaban met kinidine, verapamil of amiodaron is verlaging van de dosis op basis van klinische gegevens niet nodig (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van edoxaban met andere P-gp-remmers, inclusief HIV-proteaseremmers, is niet onderzocht.

Edoxaban eenmaal daags 30 mg moet worden toegediend tijdens gelijktijdig gebruik met de volgende P-gp-remmers:

- *Ciclosporine*: Gelijktijdige toediening van een enkele dosis ciclosporine 500 mg met een enkele dosis edoxaban 60 mg verhoogde de AUC en de maximale serumconcentratie ( $C_{\max}$ ) van edoxaban respectievelijk met 73% en 74%.
- *Dronedarone*: Tweemaal daags dronedarone 400 mg gedurende 7 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op dag 5 verhoogde de AUC en  $C_{\max}$  van edoxaban respectievelijk met 85% en 46%.
- *Erytromycine*: Viermaal daags erytromycine 500 mg gedurende 8 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op dag 7 verhoogde de AUC en  $C_{\max}$  van edoxaban respectievelijk met 85% en 68%.
- *Ketoconazol*: Eenmaal daags ketoconazol 400 mg gedurende 7 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op dag 4 verhoogde de AUC en  $C_{\max}$  van edoxaban respectievelijk met 87% en 89%.

Edoxaban eenmaal daags 60 mg wordt aanbevolen tijdens gelijktijdig gebruik met de volgende P-gp-remmers:

- *Kinidine*: Eenmaal daags kinidine 300 mg op dag 1 en 4 en driemaal daags op dag 2 en 3, met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op dag 3, verhoogde respectievelijk de AUC van edoxaban gedurende 24 uur met 77% en  $C_{\max}$  met 85%.
- *Verapamil*: Eenmaal daags verapamil 240 mg gedurende 11 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op dag 10 verhoogde de AUC en  $C_{\max}$  van edoxaban met ongeveer 53%.
- *Amiodaron*: Gelijktijdige toediening van eenmaal daags amiodaron 400 mg met eenmaal daags edoxaban 60 mg verhoogde de AUC met 40% en de  $C_{\max}$  met 66%. Dit werd niet beschouwd als zijnde klinisch significant. In het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek bij nvAF, kwamen de werkzaamheids- en veiligheidsresultaten overeen voor proefpersonen met en zonder gelijktijdig gebruik van amiodaron.
- *Clarithromycine*: Clarithromycine (500 mg tweemaal daags) gedurende 10 dagen met een enkele gelijktijdige dosis edoxaban 60 mg op dag 9 verhoogde de AUC en  $C_{\max}$  van edoxaban met respectievelijk ongeveer 53% en 27%.

### P-gp-inductoren

Gelijktijdige toediening van edoxaban met de P-gp-inductor rifampicine leidde tot een afname van de gemiddelde AUC-waarde voor edoxaban en een kortere halfwaardetijd, met mogelijke afname van de farmacodynamische effecten ervan. Het gelijktijdige gebruik van edoxaban met andere P-gp-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van edoxaban. Bij gelijktijdige toediening met P-gp-inductoren dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van edoxaban.

### P-gp-substraten

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

*Digoxine*: eenmaal daags edoxaban 60 mg op de dagen 1 tot 14 met gelijktijdige toediening van meerdere dagelijkse doses van tweemaal daags digoxine 0,25 mg (dag 8 en 9) en eenmaal daags 0,25 mg (dagen 10 tot 14) verhoogde de  $C_{max}$  van edoxaban met 17%, zonder enig significant effect op de AUC of nierklaring bij steady state. Wanneer de effecten van edoxaban op de PK van digoxine ook werden onderzocht, steeg de  $C_{max}$  van digoxine met ongeveer 28% en AUC met 7%. Dit werd niet gezien als klinisch relevant. Wanneer edoxaban wordt toegediend met digoxine is dosisaanpassing niet nodig.

#### Antistollingsmiddelen, plaatjesaggregatieremmers, NSAID's en SSRI's/SNRI's

*Antistollingsmiddelen*: gelijktijdige toediening van edoxaban met andere antistollingsmiddelen is gecontra-indiceerd als gevolg van een verhoogd risico op bloeding (zie rubriek 4.3).

*ASA*: Gelijktijdige toediening van ASA (100 mg of 325 mg) en edoxaban verhoogde de bloedingstijd in relatie tot ieder geneesmiddel op zich. Gelijktijdige toediening van ASA in een hoge dosis (325 mg) verhoogde de steady state  $C_{max}$  en de AUC van edoxaban respectievelijk met 35% en 32%. Het gelijktijdige chronische gebruik van ASA in een hoge dosis (325 mg) met edoxaban wordt niet aangeraden. Gelijktijdige toediening van hogere doses dan 100 mg ASA dient uitsluitend onder medisch toezicht te worden uitgevoerd.

In klinische onderzoeken was gelijktijdig gebruik van ASA (lage dosis  $\leq 100$  mg/dag), andere antibloedplaatjesmiddelen en thienopyridines toegestaan en dit resulteerde in een ongeveer 2-voudige verhoging in ernstige bloedingen in vergelijking met geen gelijktijdig gebruik, hoewel in een soortgelijke mate in de edoxaban- en warfarinegroepen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van ASA in een lage dosis ( $\leq 100$  mg) had geen invloed op de piek- of totale blootstelling van edoxaban hetzij na een enkele dosis of op steady state.

Edoxaban kan gelijktijdig met ASA in lage dosis ( $\leq 100$  mg/dag) worden toegediend.

*Bloedplaatjesremmers*: in ENGAGE AF-TIMI 48 was gelijktijdig gebruik van thienopyridines (bijv. clopidogrel) monotherapie toegestaan en resulteerde in verhoogde klinisch relevante bloeding hoewel met een lager risico op bloeding voor edoxaban in vergelijking met warfarine (zie rubriek 4.4).

Er is zeer beperkte ervaring met het gebruik van edoxaban met duale antibloedplaatjestherapie of fibrinolytica.

*NSAID's*: gelijktijdige toediening van naproxen en edoxaban verhoogde de bloedingstijd in relatie tot ieder geneesmiddel op zich. Naproxen had geen effect op de  $C_{max}$  en AUC van edoxaban. In klinische onderzoeken resulteerde gelijktijdige toediening van NSAID's in verhoogde klinisch relevante bloeding. Chronisch gebruik van NSAID's met edoxaban wordt niet aangeraden.

*SSRI's/SNRI's*: net als bij andere anticoagulantia kan de mogelijkheid bestaan dat patiënten verhoogd risico lopen op bloedingen in geval van gelijktijdig gebruik met SSRI's of SNRI's als gevolg van het gemelde effect daarvan op bloedplaatjes (zie rubriek 4.4).

#### Effect van edoxaban op andere geneesmiddelen

Edoxaban verhoogde de  $C_{max}$  van gelijktijdig toegediende digoxine met 28%; de AUC werd echter niet beïnvloed. Edoxaban had geen effect op de  $C_{max}$  en AUC van kinidine.

Edoxaban verlaagde de  $C_{max}$  en AUC van gelijktijdig toegediend verapamil respectievelijk met 14% en 16%.

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschap vermijden tijdens de behandeling met edoxaban.

### Zwangerschap

De veiligheid en werkzaamheid van edoxaban zijn niet vastgesteld bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Vanwege de mogelijke reproductietoxiciteit, het inherente risico van bloedingen en aangezien edoxaban de placenta passeert, is Edoxaban HCS gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3).

### Borstvoeding

De veiligheid en werkzaamheid van edoxaban zijn niet vastgesteld bij vrouwen die borstvoeding geven. Uit gegevens bij dieren blijkt dat edoxaban in melk wordt uitgescheiden. Daarom is Edoxaban HCS gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Edoxaban HCS moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd met edoxaban om de effecten op de vruchtbaarheid bij mensen te onderzoeken. In een studie naar de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten werden geen effecten gezien (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Edoxaban HCS heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van edoxaban is gebaseerd op twee fase 3-onderzoeken (21.105 patiënten met nvAF en 8.292 patiënten met VTE (DVT en PE)) en op ervaring na verlening van de handelsvergunning.

De bijwerkingen die het vaakst gemeld zijn bij behandeling met edoxaban zijn epistaxis (7,7%), hematurie (6,9%) en anemie (5,3%).

Bloeding kan zich op elke plek voordoen, en kan ernstig en zelfs fataal zijn (zie rubriek 4.4).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 geeft de lijst weer van bijwerkingen uit de twee centrale fase 3-onderzoeken bij patiënten met VTE en nvAF gecombineerd voor beide indicaties en bijwerkingen die zijn vastgesteld sinds het geneesmiddel in de handel is gebracht. De bijwerkingen worden gerangschikt op MedDRA systeem/orgaanklasse (system organ class, SOC) en frequentie met behulp van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

**Tabel 3: Lijst van bijwerkingen voor nvAF en VTE**

| <b>Systeem/orgaanklasse</b>                                      | <b>Frequentie</b> |
|------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>                        |                   |
| Anemie                                                           | Vaak              |
| Trombocytopenie                                                  | Soms              |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen</b>                                 |                   |
| Overgevoeligheid                                                 | Soms              |
| Anafylactische reactie                                           | Zelden            |
| Allergisch oedeem                                                | Zelden            |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>                                  |                   |
| Duizeligheid                                                     | Vaak              |
| Hoofdpijn                                                        | Vaak              |
| Intracraniale bloeding (ICH)                                     | Soms              |
| Subarachnoïdale bloeding                                         | Zelden            |
| <b>Oogaandoeningen</b>                                           |                   |
| Conjunctiva/sclerabloeding                                       | Soms              |
| Intra-oculaire hemorrhagie                                       | Soms              |
| <b>Hartaandoeningen</b>                                          |                   |
| Pericardhemorrhagie                                              | Zelden            |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                                      |                   |
| Overige hemorrhagie                                              | Soms              |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> |                   |
| Bloedneus                                                        | Vaak              |
| Haemoptysis                                                      | Soms              |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>                              |                   |
| Abdominale pijn                                                  | Vaak              |
| Bloeding in het onderste deel van het maagdarmkanaal             | Vaak              |
| Bloeding in het bovenste deel van het maagdarmkanaal             | Vaak              |
| Orale/farynxbloeding                                             | Vaak              |
| Misselijkheid                                                    | Vaak              |
| Retroperitoneale hemorrhagie                                     | Zelden            |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b>                                 |                   |
| Bilirubine in bloed verhoogd                                     | Vaak              |
| Gammaglutamyltransferase verhoogd                                | Vaak              |
| Alkalische fosfatase in bloed verhoogd                           | Soms              |
| Transaminasen verhoogd                                           | Soms              |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                            |                   |
| Cutane wekedelenbloeding                                         | Vaak              |
| Rash                                                             | Vaak              |
| Pruritus                                                         | Vaak              |
| Urticaria                                                        | Soms              |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>           |                   |

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

|                                                              |             |
|--------------------------------------------------------------|-------------|
| Intramusculaire bloeding (geen compartimentsyndroom)         | Zelden      |
| Intra-articulaire hemorragie                                 | Zelden      |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>                         |             |
| Macroscopische hematurie/uretrale bloeding                   | Vaak        |
| Nefropathie gerelateerd aan antistollingsmiddel              | Niet bekend |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>           |             |
| Vaginale bloeding <sup>1</sup>                               | Vaak        |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> |             |
| Bloeding op een injectieplaats                               | Vaak        |
| <b>Onderzoeken</b>                                           |             |
| Leverfunctietest abnormaal                                   | Vaak        |
| <b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>     |             |
| Bloeding op de plaats van de chirurgische ingreep            | Soms        |
| Subdurale hemorragie                                         | Zelden      |
| Bloedverlies tijdens ingrepen                                | Zelden      |

<sup>1</sup> Rapportagepercentages zijn gebaseerd op de vrouwelijke populatie in klinische onderzoeken. Vaginale bloedingen werden vaak gemeld bij vrouwen jonger dan 50 jaar, terwijl het soms voorkwam bij vrouwen ouder dan 50 jaar.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Hemorragische anemie*

Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme kan het gebruik van edoxaban geassocieerd zijn met een verhoogd risico op occulte of duidelijke bloedingen van elk weefsel of orgaan, die kunnen leiden tot posthemorragische anemie. De klachten, symptomen en ernst (inclusief fatale afloop) variëren afhankelijk van de locatie en mate of uitgebreidheid van de bloeding en/of anemie (zie rubriek 4.9). In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliesen (bijv. epistaxis, gastrointestinaal, urogenitaal) en anemie vaker gezien tijdens langdurige behandeling met edoxaban in vergelijking met behandeling met een VKA. Daarom kan, naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumonderzoek van hemoglobine/hematocriet van waarde zijn voor het ontdekken van occult bloedverlies, indien dit geschikt wordt geacht. Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn bij bepaalde patiëntengroepen, bijvoorbeeld bij patiënten met ernstige arteriële hypertensie die niet onder controle is en/of die gelijktijdig een behandeling krijgen die de hemostase beïnvloedt (zie rubriek 4.4). Menstruele bloedingen kunnen intensiever worden en/of langer duren. Bloedingscomplicaties kunnen zich uiten in zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarde zwelling, dyspneu en onverklaarde shock.

Bekende complicaties als gevolg van een ernstige bloeding, zoals compartimentsyndroom en nierfalen als gevolg van hypoperfusie, of nefropathie gerelateerd aan antistollingsmiddel, zijn gemeld voor edoxaban. Daarom moet bij de beoordeling van de conditie van patiënten die worden behandeld met anticoagulantia de mogelijkheid van een bloeding worden overwogen.

##### Pediatrische patiënten

De veiligheid van edoxaban is beoordeeld in twee fase 3-onderzoeken (Hokusai VTE PEDIATRICS en ENNOBLE-ATE) bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot een leeftijd jonger dan 18 jaar met VTE (286 patiënten, 145 patiënten behandeld met edoxaban) en hartziekte met een verhoogd risico op trombosevoorvallen (167 patiënten, 109 patiënten behandeld met edoxaban). Over het geheel genomen, was het veiligheidsprofiel bij kinderen vergelijkbaar met dat bij de volwassen patiëntenpopulatie (zie tabel 3). In totaal traden bijwerkingen op bij 16,6% van de pediatrische patiënten die met edoxaban behandeld werden voor VTE.

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Overdosering met edoxaban kan leiden tot hemorragie. Ervaring met gevallen van overdosering is zeer beperkt.

Een specifiek antidotum dat de farmacodynamische effecten van edoxaban tegengaat, is niet beschikbaar. In geval van overdosering van edoxaban kan voor het verminderen van absorptie vroegtijdige toediening van actieve kool worden overwogen. Deze aanbeveling is gebaseerd op standaardbehandeling van overdosering van geneesmiddelen en beschikbare gegevens over gelijksoortige verbindingen daar het gebruik van actieve kool om absorptie van edoxaban te verminderen niet specifiek is bestudeerd in het klinische programma van edoxaban.

#### Behandeling van een bloeding

Mocht een bloedingcomplicatie optreden bij een patiënt die edoxaban krijgt, dan dient de volgende inname van edoxaban te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt, naargelang wat passend wordt geacht. Edoxaban heeft een halfwaardetijd van ongeveer 10 tot 14 uur (zie rubriek 5.2). Behandeling dient per patiënt te worden afgestemd op basis van de ernst en locatie van de hemorragie. Gepaste symptomatische behandeling kan naar behoefte worden gegeven, zoals mechanische compressie (bijv. voor ernstige epistaxis), chirurgische hemostase met procedures voor het onder controle brengen van bloedingen, suppletie van vocht en hemodynamische ondersteuning, bloedproducten (erytrocytenconcentraat of “fresh frozen” plasma, afhankelijk van de geassocieerde anemie of coagulopathie) of bloedplaatjes.

Voor een levensbedreigende bloeding die niet onder controle gebracht kan worden met de maatregelen zoals transfusie of hemostase, heeft de toediening van een 4-factor protrombinecomplex-concentraat (PCC) van 50 IE/kg aangetoond dat de effecten van edoxaban 30 minuten na voltooiing van de infusie worden tegengegaan.

Recombinant-factor VIIa (r-FVIIa) kan ook worden overwogen. Er is echter beperkte klinische ervaring met het gebruik van dit product bij personen die edoxaban ontvangen.

Bij ernstige bloedingen moet overleg met een stollingsexpert worden overwogen, indien deze op de locatie aanwezig is.

Protaminesulfaat en vitamine K hebben naar verwachting geen invloed op de antistollingswerking van edoxaban.

Er is geen ervaring met antifibrinolytische middelen (tranexaminezuur, aminocapronzuur) bij personen die edoxaban krijgen. Er is geen wetenschappelijke grond voor de werkzaamheid van, noch ervaring met het gebruik van systemische hemostatica (desmopressine, aprotinine) bij personen die edoxaban krijgen. Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is edoxaban naar verwachting niet dialyseerbaar.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotica, directe factor Xa-remmers, ATC-code: B01AF03.

### Werkingsmechanisme

Edoxaban is een zeer selectieve, directe en reversibele remmer van FXa, het serineprotease in het gemeenschappelijke deel van de coagulatiecascade. Edoxaban remt vrije FXa en protrombinaseactiviteit. Remming van FXa in de coagulatiecascade vermindert het genereren van trombine, verlengt de stollingstijd en vermindert het risico op trombusvorming.

### Farmacodynamische effecten

Edoxaban produceert een snel begin van de farmacodynamische effecten binnen 1 - 2 uur, wat overeen komt met piekblootstelling van edoxaban ( $C_{max}$ ). De farmacodynamische effecten die worden gemeten door middel van anti-FXa-assay zijn voorspelbaar, en correleren met de dosis en de concentratie van edoxaban. Als gevolg van FXa-remming, verlengt edoxaban ook de stollingstijd in tests, zoals PT en aPTT. Veranderingen die worden waargenomen in deze stollingstests zijn te verwachten bij de therapeutische dosis; deze veranderingen zijn echter klein, onderhevig aan een hoge mate van variabiliteit en niet bruikbaar bij het controleren van het antistollingseffect van edoxaban.

### *Effecten van coagulatiemarkers bij het overschakelen van rivaroxaban, dabigatran of apixaban naar edoxaban*

In klinische farmacologieonderzoeken, hebben gezonde proefpersonen eenmaal daags 20 mg rivaroxaban, tweemaal daags 150 mg dabigatran of tweemaal daags 5 mg apixaban ontvangen, gevolgd door een enkele dosis van 60 mg edoxaban op dag 4. Het effect op de PT en andere coagulatiebiomarkers (bijv. anti-FXa, aPTT) werd gemeten. Na de overschakeling op edoxaban op dag 4 kwam de PT overeen met dag 3 van rivaroxaban en apixaban. Voor dabigatran werd hogere aPTT-activiteit waargenomen na toediening van edoxaban met eerdere behandeling met dabigatran ten opzichte van die na behandeling met alleen edoxaban. Dit wordt gezien als het gevolg van het overdrachteffect van de behandeling met dabigatran; dit heeft echter niet geleid tot een verlenging van de bloedingstijd.

Op basis van deze gegevens, bij het overschakelen van deze antistollingsmiddelen op edoxaban, kan de eerste dosis edoxaban worden geïnitieerd op het tijdstip van de volgende geplande dosis van het vorige antistollingsmiddel (zie rubriek 4.2).

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Preventie van beroerte en systemische embolie*

Het klinische programma van edoxaban voor atriumfibrilleren werd ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van twee dosisgroepen edoxaban aan te tonen in vergelijking met warfarine ter preventie van beroerte en systemische embolie bij proefpersonen met nvAF en bij een matig tot hoog risico op beroerte en systemische embolische voorvallen (SEE).

In het centrale ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (een voorvalgestuurd, fase 3, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek met parallelle groepen) werden 21.105 proefpersonen, met een gemiddelde score voor congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd  $\geq 75$  jaar, diabetes mellitus en beroerte (CHADS2-score) van 2,8, gerandomiseerd naar de behandelingsgroep van ofwel eenmaal daags 30 mg edoxaban of eenmaal daags 60 mg edoxaban of warfarine. Bij proefpersonen in beide behandelingsgroepen met edoxaban werd hun dosis gehalveerd wanneer een of meer van de volgende klinische factoren aanwezig waren: matig-ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 30

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

- 50 ml/min), laag lichaamsgewicht ( $\leq 60$  kg) of gelijktijdig gebruik van specifieke P-gp-remmers (verapamil, kinidine, dronedarone).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de samenstelling van beroerte en SEE. Secundaire werkzaamheidseindpunten waren: samenstelling van beroerte, SEE en cardiovasculaire (CV) mortaliteit; ernstige cardiovasculaire bijwerking (MACE), wat de samenstelling is van niet-fataal myocardinfarct (MI), niet-fatale beroerte, niet-fataal SEE en overlijden als gevolg van een CV oorzaak of bloeding; samenstelling van beroerte, SEE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak.

De mediane blootstelling van onderzoeksgeneesmiddel voor zowel de edoxaban 60 mg als 30 mg behandelingsgroepen was 2,5 jaar. De mediane onderzoeksfollow-up voor zowel de edoxaban 60 mg als 30 mg behandelingsgroepen was 2,8 jaar. De mediane blootstelling van proefpersonen was 15.471 proefpersoonjaren en 15.840 proefpersoonjaren voor de behandelingsgroepen van respectievelijk 60 mg en 30 mg; en de mediane proefpersoon follow-up was 19.191 proefpersoonjaren en 19.216 proefpersoonjaren voor de behandelingsgroepen van respectievelijk 60 mg en 30 mg.

In de warfarinegroep was de mediane TTR (tijd in therapeutisch bereik; INR 2,0 tot 3,0) 68,4%.

De hoofdanalyse van de werkzaamheid was gericht op het aantonen van de niet-inferioriteit van edoxaban versus warfarine bij eerste beroerte of SEE die optrad tijdens behandeling of binnen 3 dagen na inname van de laatste dosis in de gemodificeerde intent-to-treat (mITT)-populatie. Edoxaban 60 mg was niet-inferieur ten opzichte van warfarine voor het primaire werkzaamheidseindpunt van beroerte of SEE (bovengrens van de 97,5%-BI van de hazardratio (HR) was onder de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitsmarge van 1,38) (Tabel 4).

**Tabel 4: Beroertes en SEE in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (mITT, bij behandeling)**

| Primair eindpunt                              | Edoxaban 60 mg (30 mg dosis verlaagd)<br>(N = 7.012) | Warfarine (N = 7.012) |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Eerste beroerte /SEE<sup>a</sup></b>       |                                                      |                       |
| n                                             | 182                                                  | 232                   |
| Voorvalpercentage (%/jr) <sup>b</sup>         | 1,18                                                 | 1,50                  |
| HR (97,5% BI)                                 | 0,79 (0,63; 0,99)                                    |                       |
| p-waarde voor niet-inferioriteit <sup>c</sup> | <0,0001                                              |                       |
| <b>Eerste ischemische beroerte</b>            |                                                      |                       |
| n                                             | 135                                                  | 144                   |
| Voorvalpercentage (%/yr) <sup>b</sup>         | 0,87                                                 | 0,93                  |
| HR (95% BI)                                   | 0,94 (0,75; 1,19)                                    |                       |
| <b>Eerste hemorragische beroerte</b>          |                                                      |                       |
| n                                             | 40                                                   | 76                    |
| Voorvalpercentage (%/jr) <sup>b</sup>         | 0,26                                                 | 0,49                  |
| HR (95% BI)                                   | 0,53 (0,36; 0,78)                                    |                       |
| <b>Eerste SEE</b>                             |                                                      |                       |
| n (%/jr) <sup>a</sup>                         | 8 (0,05)                                             | 13 (0,08)             |
| HR (95% BI)                                   | 0,62 (0,26;1,50)                                     |                       |

Afkortingen: HR = hazardratio versus warfarine, BI = betrouwbaarheidsinterval, n = aantal voorvallen, mITT = gemodificeerde intent-to-treat, N = aantal proefpersonen in mITT-populatie, SEE = systemic embolic event (systemisch embolisch voorval), jr = jaar.

<sup>a</sup> Een proefpersoon kan in meerdere rijen zijn vertegenwoordigd.

<sup>b</sup> Het voorvalpercentage (%/jr) wordt berekend als aantal voorvallen/proefpersoonjaren

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

blootstelling.

<sup>c</sup> De tweezijdige p-waarde is gebaseerd op de niet-inferioriteitsmarge van 1,38.

Tijdens de totale onderzoeksperiode in de ITT-populatie (analysezet voor het aantonen van superioriteit) kwamen beoordeelde beroerte of SEE voor bij 296 proefpersonen in de groep van edoxaban 60 mg (1,57% per jaar) en 337 proefpersonen in de warfarinegroep (1,80% per jaar). In vergelijking met proefpersonen behandeld met warfarine was de HR in de groep van edoxaban 60 mg 0,87 (99%-BI: 0,71; 1,07;  $p = 0,08$  voor superioriteit).

In subgroepanalyses, voor proefpersonen in de 60 mg behandelingsgroep van wie de dosis werd verlaagd tot 30 mg in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek (voor lichaamsgewicht  $\leq 60$  kg, matig-ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers), was het voorvalpercentage: 2,29% per jaar voor het primaire eindpunt, in vergelijking met het voorvalpercentage van 2,66% per jaar voor de overeenkomende proefpersonen in de warfarinegroep [HR (95%-BI): 0,86 (0,66; 1,13)].

De werkzaamheidsresultaten voor vooraf gespecificeerde grote subgroepen (met de benodigde dosisverlaging), waaronder leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, nierfunctiestatus, eerdere beroerte of TIA, diabetes en P-gp-remmers kwamen over het algemeen overeen met de primaire werkzaamheidsresultaten voor de totale tijdens de studie bestudeerde populatie.

De HR (edoxaban 60 mg versus warfarine) voor het primaire eindpunt in de centra met een lagere gemiddelde INR-tijd in de therapeutische breedte (INR TTR) voor warfarine was 0,73 – 0,80 voor de laagste 3 kwartielen (INR TTR  $\leq 57,7\%$  tot  $\leq 73,9\%$ ). Het was 1,07 in centra met de beste controle van behandeling met warfarine (4de kwartiel met  $> 73,9\%$  van INR-waarden in het therapeutische bereik).

Er was een statistisch significante interactie tussen het effect van edoxaban versus warfarine op het resultaat van de hoofdstudie (beroerte/SEE) en de nierfunctie (p-waarde 0,0042; mITT, totale onderzoeksperiode).

Tabel 5 geeft ischemische beroertes/SEE weer volgens categorie van CrCl bij patiënten met nvAF in ENGAGE AF-TIMI 48. In beide behandelingsgroepen is er een afnemend percentage voorvallen bij toenemende CrCl.

**Tabel 5: Aantal ischemische beroertes/SEE volgens categorie van CrCl in ENGAGE AFTIMI 48, totale onderzoeksperiode van mITT-analyseset**

| CrCl subgroep (ml/min)  | Edoxaban 60 mg (N = 7.012) |                   |                             | Warfarine (N = 7.012) |                   |                             | HR (95% BI)       |
|-------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|
|                         | n                          | Aantal voorvallen | Voorval percentage (%/jaar) | n                     | Aantal voorvallen | Voorval percentage (%/jaar) |                   |
| $\geq 30$ tot $\leq 50$ | 1.302                      | 63                | 1,89                        | 1.305                 | 67                | 2,05                        | 0,93 (0,66; 1,31) |
| $> 50$ tot $\leq 70$    | 2.093                      | 85                | 1,51                        | 2.106                 | 95                | 1,70                        | 0,88 (0,66; 1,18) |
| $> 70$ tot $\leq 90$    | 1.661                      | 45                | 0,99                        | 1.703                 | 50                | 1,08                        | 0,92 (0,61; 1,37) |
| $> 90$ tot $\leq 110$   | 927                        | 27                | 1,08                        | 960                   | 26                | 0,98                        | 1,10 (0,64; 1,89) |
| $> 110$ tot $\leq 130$  | 497                        | 14                | 1,01                        | 469                   | 10                | 0,78                        | 1,27 (0,57; 2,85) |
| $> 130$                 | 462                        | 10                | 0,78                        | 418                   | 3                 | 0,25                        | --*               |

Afkortingen: CrCl = creatinineklaring; N = aantal proefpersonen in de mITT-populatie van de totale onderzoeksperiode; mITT = gemodificeerde intent-to-treat; n = aantal patiënten in subgroep; HR = hazardratio versus warfarine; BI = betrouwbaarheidsinterval.

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

\*HR niet berekend indien het aantal voorvallen < 5 in één behandelingsgroep.

Binnen de subgroepen van nierfunctie kwamen de resultaten voor de secundaire werkzaamheidseindpunten overeen met die voor het primaire eindpunt.

Over de totale onderzoeksperiode van ITT werd een superioriteitstest uitgevoerd.

Beroerte en SEE traden bij minder proefpersonen in de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban dan bij de warfarinegroep op (respectievelijk 1,57% en 1,80% per jaar), met een HR van 0,87 (99%- BI: 0,71; 1,07;  $p = 0,0807$  voor superioriteit).

De voorgespecificeerde samengestelde eindpunten voor de vergelijking van de behandelingsgroep van 60 mg edoxaban met warfarine voor beroerte, SEE en CV-mortaliteit was HR (99%-BI) 0,87 (0,76; 0,99), MACE 0,89 (0,78; 1,00), en beroerte, SEE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak 0,90 (0,80; 1,01).

De resultaten voor mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek waren 769 (3,99% per jaar) voor proefpersonen die 60 mg edoxaban (30 mg dosis verlaagd) gebruikten ten opzichte van 836 (4,35% per jaar) voor warfarine [HR (95%-BI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) per subgroep van nierfunctie (edoxaban versus warfarine): CrCl 30 tot  $\leq 50$  ml/min [HR (95%-BI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl > 50 tot < 80 ml/min [HR (95%-BI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCl  $\geq 80$  ml/min [HR (95%-BI): 1,15 (0,95; 1,40)].

60 mg edoxaban (30 mg dosis verlaagd) resulteerde in een lager percentage van cardiovasculaire mortaliteit in vergelijking met warfarine [HR (95%-BI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Beoordeelde werkzaamheidsgegevens voor cardiovasculaire mortaliteit per subgroep van nierfunctie (edoxaban versus warfarine): CrCl 30 tot  $\leq 50$  ml/min [HR (95%-BI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl > 50 tot < 80 ml/min [HR (95%-BI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCl  $\geq 80$  ml/min [HR (95%-BI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Het primaire veiligheidseindpunt was ernstige bloeding.

In vergelijking met de warfarinegroep was er een aanzienlijke risicovermindering bij ernstige bloeding in de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban (respectievelijk 2,75% en 3,43% per jaar) [HR (95%-BI): 0,80 (0,71; 0,91);  $p = 0,0009$ ], ICH (respectievelijk 0,39% en 0,85% per jaar) [HR (95%-BI): 0,47 (0,34; 0,63);  $p < 0,0001$ ] en andere bloedingstypes (Tabel 6).

De vermindering in fatale bloedingen was ook significant voor de behandelingsgroep met 60 mg edoxaban in vergelijking met de warfarinegroep (0,21% en 0,38%) [HR (95%-BI): 0,55 (0,36; 0,84);  $p = 0,0059$  voor superioriteit], voornamelijk in verband met de vermindering van fatale ICH-bloedingen [HR (95%-BI): 0,58 (0,35; 0,95);  $p = 0,0312$ ].

**Tabel 6: Bloedingen in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek - veiligheidsanalyse bij behandeling**

|                                       | Edoxaban 60 mg<br>(30 mg dosis verlaagd<br>(N = 7.012)) | Warfarine<br>(N = 7.012) |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Ernstige bloeding</b>              |                                                         |                          |
| n                                     | 418                                                     | 524                      |
| Voorvalpercentage (%/jr) <sup>a</sup> | 2,75                                                    | 3,43                     |
| HR (95% BI)                           | 0,80 (0,71; 0,91)                                       |                          |

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

|                                             |                   |       |
|---------------------------------------------|-------------------|-------|
| p-waarde                                    | 0,0009            |       |
| ICH <sup>b</sup>                            |                   |       |
| n                                           | 61                | 132   |
| Voorvalpercentage (%/jr) <sup>a</sup>       | 0,39              | 0,85  |
| HR (95% BI)                                 | 0,47 (0,34; 0,63) |       |
| <b>Fatale bloeding</b>                      |                   |       |
| n                                           | 32                | 59    |
| Voorvalpercentage (%/jr) <sup>a</sup>       | 0,21              | 0,38  |
| HR (95% BI)                                 | 0,55 (0,36; 0,84) |       |
| <b>CRNM bloeding</b>                        |                   |       |
| n                                           | 1.214             | 1.396 |
| Voorvalpercentage (%/jr) <sup>a</sup>       | 8,67              | 10,15 |
| HR (95% BI)                                 | 0,86 (0,80; 0,93) |       |
| <b>Elke bevestigde bloeding<sup>c</sup></b> |                   |       |
| n                                           | 1.865             | 2.114 |
| Voorvalpercentage (%/jr) <sup>a</sup>       | 14,15             | 16,40 |
| HR (95% BI)                                 | 0,87 (0,82; 0,92) |       |

Afkortingen: ICH = intracraniale hemorrhagie, HR = hazardratio versus warfarine, BI = betrouwbaarheidsinterval, CRNM = clinically relevant non-major (klinisch relevant niet-ernstig), n = aantal proefpersonen met voorvallen, N = aantal proefpersonen in veiligheidspopulatie, jr = jaar.

<sup>a</sup> Het voorvalpercentage (%/jr) wordt berekend als aantal voorvallen/proefpersoonjaren blootstelling.

<sup>b</sup> ICH omvat primaire hemorrhagische beroerte, subarachnoidale bloeding, epi-/subdurale bloeding en ischemische beroerte met ernstige hemorrhagische conversie. Alle ICH's die werden gerapporteerd op de 'electronic case report' (eCRF)-formulieren voor beoordeelde cerebrovasculaire en niet-intracraniale bloeding die werden bevestigd door de beoordelaars zijn opgenomen in de ICH-tellingen.

<sup>c</sup> 'Elke bevestigde bloeding' omvat de bloedingen die door de beoordelaar werden gedefinieerd als klinisch manifest.

NB: Een proefpersoon kan in meerdere subcategorieën worden opgenomen als hij/zij een voorval heeft gehad voor deze categorieën. Het eerste voorval van elke categorie is opgenomen in de analyse.

Tabellen 7, 8 en 9 geven ernstige bloedingen, fatale bloedingen en intracraniale bloedingen volgens categorie van CrCl bij patiënten met nvAF in ENGAGE AF-TIMI 48. In beide behandelingsgroepen is er een afnemend percentage voorvallen bij toenemende CrCl.

**Tabel 7: Aantal voorvallen van ernstige bloeding volgens categorie van CrCl in ENGAGE AFTIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling<sup>a</sup>**

| CrCl subgroep (ml/min) | Edoxaban 60 mg (N = 7.012) |                   |                            | Warfarine (N = 7.012) |                   |                            | HR (95% BI)       |
|------------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                        | n                          | Aantal voorvallen | Voorvalpercentage (%/jaar) | n                     | Aantal voorvallen | Voorvalpercentage (%/jaar) |                   |
| ≥ 30 tot ≤ 50          | 1.302                      | 96                | 3,91                       | 1.305                 | 128               | 5,23                       | 0,75 (0,58; 0,98) |
| > 50 tot ≤ 70          | 2.093                      | 148               | 3,31                       | 2.106                 | 171               | 3,77                       | 0,88 (0,71; 1,10) |
| > 70 tot ≤ 90          | 1.661                      | 108               | 2,88                       | 1.703                 | 119               | 3,08                       | 0,93 (0,72; 1,21) |

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

|                 |     |    |      |     |    |      |                   |
|-----------------|-----|----|------|-----|----|------|-------------------|
| > 90 tot ≤ 110  | 927 | 29 | 1,33 | 960 | 56 | 2,48 | 0,54 (0,34; 0,84) |
| > 110 tot ≤ 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)  |

**Tabel 8: Aantal gevallen van fatale bloeding volgens categorie van CrCl in ENGAGE AFTIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling<sup>a</sup>**

| CrCl subgroep (ml/min) | Edoxaban 60 mg (N = 7.012) |                   |                            | Warfarine (N = 7.012) |                   |                            | HR (95% BI)       |
|------------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                        | n                          | Aantal voorvallen | Voorvalpercentage (%/jaar) | n                     | Aantal voorvallen | Voorvalpercentage (%/jaar) |                   |
| ≥ 30 tot ≤ 50          | 1.302                      | 9                 | 0,36                       | 1.305                 | 18                | 0,72                       | 0,51 (0,23; 1,14) |
| > 50 tot ≤ 70          | 2.093                      | 8                 | 0,18                       | 2.106                 | 23                | 0,50                       | 0,35 (0,16; 0,79) |
| > 70 tot ≤ 90          | 1.661                      | 10                | 0,26                       | 1.703                 | 9                 | 0,23                       | 1,14 (0,46; 2,82) |
| > 90 tot ≤ 110         | 927                        | 2                 | 0,09                       | 960                   | 3                 | 0,13                       | --*               |
| > 110 tot ≤ 130        | 497                        | 1                 | 0,08                       | 469                   | 5                 | 0,44                       | --*               |
| > 130                  | 462                        | 2                 | 0,18                       | 418                   | 0                 | 0,00                       | --*               |

**Tabel 9: Aantal gevallen van intracraniale bloeding volgens categorie van CrCl in ENGAGE AF-TIMI 48, veiligheidsanalyse bij behandeling<sup>a</sup>**

| CrCl subgroep (ml/min) | Edoxaban 60 mg (N = 7.012) |                   |                            | Warfarine (N = 7.012) |                   |                            | HR (95% BI)       |
|------------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                        | n                          | Aantal voorvallen | Voorvalpercentage (%/jaar) | n                     | Aantal voorvallen | Voorvalpercentage (%/jaar) |                   |
| ≥ 30 tot ≤ 50          | 1.302                      | 16                | 0,64                       | 1.305                 | 35                | 1,40                       | 0,45 (0,25; 0,81) |
| > 50 tot ≤ 70          | 2.093                      | 19                | 0,42                       | 2.106                 | 51                | 1,10                       | 0,38 (0,22; 0,64) |
| > 70 tot ≤ 90          | 1.661                      | 17                | 0,44                       | 1.703                 | 35                | 0,89                       | 0,50 (0,28; 0,89) |
| > 90 tot ≤ 110         | 927                        | 5                 | 0,23                       | 960                   | 6                 | 0,26                       | 0,87 (0,27; 2,86) |
| > 110 tot ≤ 130        | 497                        | 2                 | 0,17                       | 469                   | 3                 | 0,26                       | --*               |
| > 130                  | 462                        | 1                 | 0,09                       | 418                   | 1                 | 0,10                       | --*               |

Afkortingen: N = aantal proefpersonen in de mITT-populatie van de totale onderzoeksperiode; mITT = gemodificeerde intent-to-treat; n = aantal patiënten in subgroep; HR = hazardratio versus warfarine; BI = betrouwbaarheidsinterval.

\*HR niet berekend indien het aantal voorvallen < 5 in één behandelingsgroep.

<sup>a</sup> Bij behandeling: Tijd vanaf de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot de laatste dosis plus 3 dagen.

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

In subgroepanalyses, voor proefpersonen in de 60 mg behandelingsgroep van wie de dosis werd verminderd tot 30 mg in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek voor lichaamsgewicht  $\leq 60$  kg, matig-ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers, hadden 104 (3,05% per jaar) proefpersonen op een verminderde dosis van 30 mg edoxaban en 166 (4,85% per jaar) proefpersonen met een verminderde warfarinedosis een ernstige bloeding [HR (95%-BI): 0,63 (0,50; 0,81)].

In het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek was er een significante verbetering in het netto klinische resultaat (eerste beroerte, SEE, ernstige bloeding, of mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak; mITT-populatie, totale onderzoeksperiode) ten gunste van edoxaban, HR (95%-BI): 0,89 (0,83; 0,96);  $p = 0,0024$ , wanneer 60 mg edoxaban behandelingsgroep werd vergeleken met warfarine.

#### *Behandeling van DVT, behandeling van PE en de preventie van herhaalde DVT en PE (VTE)*

Het klinische programma met edoxaban voor veneuze trombo-embolie (VTE) werd ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van edoxaban aan te tonen bij de behandeling van DVT en PE, en de preventie van herhaalde DVT en PE.

In het centrale Hokusai-VTE onderzoek werden 8.292 proefpersonen gerandomiseerd. Eerst werden ze behandeld met heparine (enoxaparine of niet-gefractioneerde heparine) en dan met eenmaal daags 60 mg edoxaban of het vergelijkende geneesmiddel. In de groep met het vergelijkende geneesmiddel hebben proefpersonen de eerste behandeling met heparine gelijktijdig met warfarine ontvangen, getitreerd tot een beoogde INR van 2,0 tot 3,0, gevolgd door alleen warfarine. De duur van de behandeling was 3 tot maximaal 12 maanden, bepaald door de onderzoeker op basis van de klinische kenmerken van de patiënt.

De meerderheid van de met edoxaban behandelde patiënten was blank (69,6%) en Aziatisch (21,0%); 3,8% was zwart en 5,3% was gecategoriseerd als ander ras.

De duur van de behandeling was ten minste 3 maanden voor 3.718 (91,6%) proefpersonen op edoxaban versus 3.727 (91,4%) proefpersonen op warfarine; ten minste 6 maanden voor 3.495 (86,1%) proefpersonen op edoxaban versus 3.491 (85,6%) proefpersonen op warfarine; en 12 maanden voor 1.643 (40,5%) proefpersonen op edoxaban versus 1.659 (40,4%) proefpersonen op warfarine.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het recidief van symptomatische VTE, gedefinieerd als de samenstelling van herhaalde symptomatische DVT, niet-fatale symptomatische PE en fatale PE bij proefpersonen tijdens de onderzoeksperiode van 12 maanden. Secundaire werkzaamheidsresultaten omvatten het samengestelde klinische resultaat van recidiverende VTE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak.

Eenmaal daags 30 mg edoxaban werd gebruikt voor proefpersonen met een of meer van de volgende klinische factoren: matig-ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 30 - 50 ml/min), lichaamsgewicht  $\leq 60$  kg; gelijktijdig gebruik van specifieke P-gp-remmers.

In het Hokusai-VTE onderzoek (Tabel 10) werd aangetoond dat edoxaban niet-inferieur was ten opzichte van warfarine voor het primaire werkzaamheidsresultaat, herhaalde VTE, wat zich voordeed bij 130 van 4.118 proefpersonen (3,2%) in de edoxabangroep versus 146 van 4.122 proefpersonen (3,5%) in de warfarinegroep [HR (95%-BI): 0,89 (0,70; 1,13);  $p < 0,0001$  voor niet-inferioriteit]. In de warfarinegroep was de mediane TTR (INR 2,0 tot 3,0) 65,6%. Voor proefpersonen die PE vertoonden (met of zonder DVT), hadden 47 (2,8%) proefpersonen op edoxaban en 65 (3,9%) proefpersonen op warfarine een herhaalde VTE [HR (95%-BI): 0,73 (0,50; 1,06)].

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

**Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten uit het Hokusai-VTE onderzoek - mITT-populatie, totale onderzoeksperiode**

| Primair eindpunt <sup>a</sup>                                     | Edoxaban 60 mg<br>(30 mg dosis verlaagd)<br>(N = 4.118) | Warfarine<br>(N = 4.122) | Edoxaban versus<br>Warfarine<br>HR (95% BI) <sup>b</sup><br>p-waarde <sup>c</sup> |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Alle proefpersonen met<br>symptomatische herhaalde<br>VTEc, n (%) | 130 (3,2)                                               | 146 (3,5)                | 0,89 (0,70; 1,13)<br>p-waarde < 0,0001<br>(niet-inferioriteit)                    |
| PE met of zonder DVT                                              | 73 (1,8)                                                | 83 (2,0)                 |                                                                                   |
| Fatale PE of overlijden<br>waar PE niet uitgesloten<br>kan worden | 24 (0,6)                                                | 24 (0,6)                 |                                                                                   |
| Niet-fatale PE                                                    | 49 (1,2)                                                | 59 (1,4)                 |                                                                                   |
| Alleen DVT                                                        | 57 (1,4)                                                | 63 (1,5)                 |                                                                                   |

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; DVT = diepveneuze trombose; mITT = gemodificeerde intent-to-treat; HR = hazardratio versus warfarine; n = aantal proefpersonen met voorvallen; N = aantal proefpersonen in mITT-populatie; PE = pulmonaire embolie; VTE = voorvallen van veneuze trombo-embolie.

<sup>a</sup> Het primaire werkzaamheidseindpunt is beoordeelde symptomatische herhaalde VTE (d.w.z. het samengestelde eindpunt van DVT, niet-fatale PE en fatale PE).

<sup>b</sup> HR, tweezijdig BI zijn gebaseerd op het proportionele risico-regressiemodel van Cox, met inbegrip van behandeling en de volgende randomisatie-stratificatiefactoren als covariaten: diagnose gesteld (PE met of zonder DVT, alleen DVT), risicofactoren bij aanvang (tijdelijke factoren, alle overige) en de noodzaak van een dosis van 30 mg edoxaban/edoxabanplacebo bij de randomisatie (ja/nee).

<sup>c</sup> De p-waarde is voor de vooraf gedefinieerde niet-inferioriteitsmarge van 1,5.

Voor de proefpersonen van wie de dosis werd verminderd tot 30 mg (voornamelijk laag lichaamsgewicht of nierfunctie) hadden 15 proefpersonen (2,1%) op edoxaban en 22 (3,1%) op warfarine een herhaalde VTE [HR (95%-BI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Het secundaire samengestelde eindpunt van herhaalde VTE en mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak trad op bij 138 proefpersonen (3,4%) in de edoxabangroep en 158 proefpersonen (3,9%) in de warfarinegroep [HR (95%-BI): 0,87 (0,70; 1,10)].

De resultaten voor mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak (beoordeelde gevallen van overlijden) bij Hokusai-VTE waren 136 (3,3%) voor proefpersonen die 60 mg edoxaban namen (30 mg dosis verminderd) ten opzichte van 130 (3,2%) voor warfarine.

In een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van PE-proefpersonen werden 447 (30,6%) en 483 (32,2%) van respectievelijk met edoxaban en warfarine behandelde proefpersonen geïdentificeerd als PE en N-terminaal pro-B-type-natriuretisch peptide (NT-proBNP)  $\geq$  500 pg/ml hebbend. Het primaire werkzaamheidsresultaat trad op bij 14 (3,1%) en 30 (6,2%) van proefpersonen op respectievelijk edoxaban en warfarine, [HR (95%-BI): 0,50 (0,26; 0,94)].

De werkzaamheidsresultaten voor vooraf gespecificeerde grote subgroepen (met de benodigde dosisverlaging), waaronder leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en nierfunctiestatus, kwamen overeen met de primaire werkzaamheidsresultaten voor de totale tijdens de studie bestudeerde populatie.

Het primaire veiligheidseindpunt was klinisch relevante bloeding (ernstig of klinisch relevant niet ernstig).

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

Tabel 11 geeft een overzicht van de beoordeelde gevallen van bloedingen voor de veiligheidsanalyse tijdens de periode van behandelen. Er was een significante risicovermindering in de edoxabangroep in vergelijking met warfarine voor het primaire veiligheidseindpunt van klinisch relevante bloeding, een samenstelling van ernstige bloeding of klinisch relevante niet-ernstige (CRNM) bloeding, die zich bij 349 van 4.118 proefpersonen (8,5%) in de edoxabangroep en bij 423 van 4.122 proefpersonen (10,3%) in de warfarinegroep [HR (95%-BI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 voor superioriteit] voordeden.

**Tabel 11: Bloedingen in Hokusai-VTE onderzoek - veiligheidsanalyse tijdens de behandelperiode<sup>a</sup>**

|                                                                             | <b>Edoxaban 60 mg<br/>(30 mg dosis verminderd)<br/>(N = 4.118)</b> | <b>Warfarine<br/>(N = 4.122)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Klinisch relevante bloeding<br/>(ernstig en CRNM)<sup>b</sup>, n (%)</b> |                                                                    |                                  |
| n                                                                           | 349 (8,5)                                                          | 423 (10,3)                       |
| HR (95% BI)                                                                 | 0,81 (0,71; 0,94)                                                  |                                  |
| p-waarde                                                                    | 0,004 (voor superioriteit)                                         |                                  |
| <b>Ernstige bloeding n (%)</b>                                              |                                                                    |                                  |
| n                                                                           | 56 (1,4)                                                           | 66 (1,6)                         |
| HR (95% BI)                                                                 | 0,84 (0,59; 1,21)                                                  |                                  |
| ICH fataal                                                                  | 0                                                                  | 6 (0,1)                          |
| ICH niet-fataal                                                             | 5 (0,1)                                                            | 12 (0,3)                         |
| <b>CRNM bloeding</b>                                                        |                                                                    |                                  |
| n                                                                           | 298 (7,2)                                                          | 368 (8,9)                        |
| HR (95% BI)                                                                 | 0,80 (0,68; 0,93)                                                  |                                  |
| <b>Alle bloeding</b>                                                        |                                                                    |                                  |
| n                                                                           | 895 (21,7)                                                         | 1.056 (25,6)                     |
| HR (95% BI)                                                                 | 0,82 (0,75; 0,90)                                                  |                                  |

Afkortingen: ICH = intracraniale hemorragie, HR = hazardratio versus warfarine; BI = betrouwbaarheidsinterval; N = aantal proefpersonen in veiligheidspopulatie; n = aantal voorvallen; CRNM = clinically relevant non-major (klinisch relevant niet-ernstig)

<sup>a</sup> Periode van behandelen: tijd vanaf eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot laatste dosis plus 3 dagen.

<sup>b</sup> Primaire veiligheidseindpunten: klinisch relevante bloeding (samenstelling van ernstige en klinisch relevante niet-ernstige bloeding).

In subgroepanalyses, voor proefpersonen van wie de dosis werd verminderd tot 30 mg in het Hokusai-VTE onderzoek voor lichaamsgewicht ≤ 60 kg, matig-ernstige nierfunctiestoornis of gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers, hadden 58 (7,9% per jaar) proefpersonen op een verminderde dosis van 30 mg edoxaban en 92 (12,8% per jaar) proefpersonen met warfarine een ernstig bloedingsvoorval of CRNM-voorval [HR (95%-BI): 0,62 (0,44; 0,86)].

In het Hokusai-VTE onderzoek was het netto klinische resultaat (herhaalde VTE, ernstige bloeding of mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak; mITT-populatie, totale onderzoeksperiode) HR (95%-BI) 1,00 (0,85; 1,18) wanneer edoxaban werd vergeleken met warfarine.

*Preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met nvAF en een hoge CrCl (CrCl > 100 ml/min)*

Er is een gericht, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (E314) uitgevoerd bij 607 patiënten met nvAF en een hoge CrCl (CrCl > 100 ml/min, gemeten met behulp van de Cockcroft-Gault-formule)

|                 |                                  |               |
|-----------------|----------------------------------|---------------|
| PI_Text085797_1 | 10.01.2025 - Updated: 10.01.2025 | Page 24 of 33 |
|-----------------|----------------------------------|---------------|

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

met als hoofddoel het beoordelen van de farmacokinetiek/farmacodynamiek van een behandelingsschema met edoxaban 60 mg eenmaal daags ten opzichte van 75 mg eenmaal daags. Naast het primaire farmacokinetische/farmacodynamische eindpunt werden er in het onderzoek ook klinische eindpunten van beroerte en bloeding beoordeeld gedurende een behandelingsperiode van 12 maanden.

Een dosis edoxaban van 75 mg eenmaal daags in de subgroep met een hoge CrCl ( $> 100$  ml/min) resulteerde in een stijging van de blootstelling met ~25% vergeleken met een dosis edoxaban van 60 mg eenmaal daags, zoals verwacht werd.

Het aantal proefpersonen dat een voorval van het voorgespecificeerde samengestelde werkzaamheidseindpunt beroerte/transiënte ischemische aanval (TIA)/systemisch embolisch voorval (SEE) ervoer, was beperkt en deze voorvallen omvatten 2 beroertes in de groep van edoxaban 60 mg (0,7%; 95%-BI: 0,1% tot 2,4%) en 3 beroertes in de groep van edoxaban 75 mg (1%; 95%-BI: 0,2% tot 2,9%).

Er traden voorgespecificeerde ernstige bloedingsvoorvallen op bij 2 proefpersonen (0,7%; 95%- BI: 0,1% tot 2,4%) in de groep van edoxaban 60 mg in vergelijking met 3 proefpersonen (1,0%; 95%- BI: 0,2% tot 2,9%) in de groep van edoxaban 75 mg. Van de 2 ernstige bloedingen in de groep van edoxaban 60 mg vond er één plaats in een kritisch gebied/orgaan (intra-oculair) en de andere ernstige bloeding was een intramusculaire bloeding. Van de 3 ernstige bloedingen in de groep van edoxaban 75 mg vonden er 2 plaats in een kritisch gebied/orgaan (intracerebraal/1 fatale afloop) en vond er 1 bloeding in de bovenbuik plaats (levensbedreigend). Er traden ook 9 (3%) klinisch relevante niet-ernstige (CRNM) bloedingen op in de groep van edoxaban 60 mg en 7 (2,3%) CRNM bloedingen in de groep van edoxaban 75 mg.

Naast klinisch onderzoek E314 is er na verlening van de handelsvergunning een prospectief, multinational, multicentrisch, observationeel onderzoek (ETNA-AF) uitgevoerd in 10 Europese landen, waarin 13.980 proefpersonen werden opgenomen. In deze populatie hadden 1.826 proefpersonen een CrCl  $> 100$  ml/min. Zij kregen edoxaban 60 mg in overeenstemming met de doseringscriteria die beschreven staan in de SPC. Het percentage op jaarbasis voor het samengestelde eindpunt van ischemische beroerte of systemische embolie bedroeg 0,39%/jr, en dat voor ernstige bloedingsvoorvallen bedroeg 0,73%/jr.

Gezien de volledigheid van de gegevens afkomstig van ENGAGE AF, E314 en ETNA-AF bedraagt het percentage op jaarbasis voor ischemische beroerte/systemische embolie naar verwachting  $\leq 1\%$  bij patiënten met nvAF en een hoge CrCl die behandeld worden met edoxaban 60 mg. Verwacht wordt dat een verhoging van de dosis boven 60 mg bij patiënten met nvAF en een hoge CrCl ( $> 100$  ml/min) niet meer bescherming tegen beroerte biedt en dit gepaard kan gaan met een verhoogde kans op ongewenste voorvallen. Zodoende wordt een behandelingsschema van edoxaban 60 mg eenmaal daags aanbevolen voor deze patiënten na een zorgvuldige evaluatie van het individuele trombo-embolische en bloedingsrisico (zie rubriek 4.4.).

#### *Patiënten die cardioversie ondergaan*

Er is een multicentrisch, prospectief, gerandomiseerd, open-label onderzoek met geblindeerde eindpuntevaluatie (ENSURE-AF) uitgevoerd, waarbij 2.199 proefpersonen (niet eerder behandeld met orale anticoagulantia en ermee voorbehandeld) met nvAF voor wie cardioversie was gepland, werden gerandomiseerd. Edoxaban 60 mg eenmaal daags werd vergeleken met enoxaparine/warfarine ter handhaving van een therapeutische INR van 2,0 - 3,0 (randomisatie 1:1); gemiddelde TTR op warfarine was 70,8%. In totaal werden 2.149 proefpersonen behandeld met ofwel edoxaban (N = 1.067) ofwel enoxaparine/warfarine (N = 1.082). Proefpersonen in de behandelingsgroep van edoxaban kregen 30 mg eenmaal daags als een of meer van de volgende klinische factoren aanwezig waren: matig-ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 30 – 50 ml/min), laag lichaamsgewicht ( $\leq 60$  kg) of

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

gelijktijdig gebruik van specifieke P-gp-remmers. De meerderheid van de proefpersonen in de groepen met edoxaban en warfarine onderging cardioversie (respectievelijk 83,7% en 78,9%) of onderging autoconversie (respectievelijk 6,6% en 8,6%). TEE-geleide (binnen de 3 dagen na het instellen) of conventionele cardioversie (ten minste 21 dagen met voorafgaande behandeling) werd toegepast. Proefpersonen werden verder behandeld gedurende 28 dagen na cardioversie.

Het primaire werkzaamheidsresultaat bestond uit een samenstelling van alle gevallen van beroerte, SEE, MI en CV-mortaliteit. In totaal deden zich 5 (0,5%; 95%-BI 0,15% - 1,06%) voorvallen voor bij proefpersonen in de groep met edoxaban (N = 1.095) en 11 (1,0%; 95%-BI 0,50% - 1,78%) voorvallen in de groep met warfarine (N = 1.104); oddsratio (OR) 0,46 (95%-BI 0,12 - 1,43); ITT-analyse ingestelde totale onderzoeksperiode met een gemiddelde duur van 66 dagen.

Het primaire veiligheidsresultaat was een samenstelling van ernstige bloeding en CRNM bloeding. In totaal deden zich 16 (1,5%; 95%-BI 0,86% - 2,42%) voorvallen voor bij proefpersonen in de groep met edoxaban (N = 1.067) en 11 (1,0%; 95%-BI 0,51 - 1,81%) voorvallen in de groep met warfarine (N = 1.082); oddsratio 1,48 (95%-BI 0,64 - 3,55); veiligheidsanalyse ingesteld tijdens de behandelingsperiode.

Dit oriënterende onderzoek duidde op lage percentages van ernstige bloeding en CRNM bloeding en trombo-embolie in de twee behandelingsgroepen op het terrein van cardioversie.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van edoxaban bij pediatrische proefpersonen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 18 jaar met VTE en met hartziekte met een verhoogd risico op trombosevoorvallen zijn beoordeeld in twee fase 3-onderzoeken, Hokusai VTE PEDIATRICS en ENNOBLE-ATE (zie rubriek 4.2). Het centrale onderzoek bij kinderen, Hokusai VTE PEDIATRICS, wordt hieronder beschreven.

Het centrale onderzoek (Hokusai VTE PEDIATRICS) was een open-label, gerandomiseerd, multicentrisch fase 3-onderzoek met controlegroep voor het beoordelen van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van edoxaban en het vergelijken van de werkzaamheid en veiligheid van edoxaban met antistollingstherapie als standaardbehandeling (controlegroep) bij pediatrische proefpersonen vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar met bevestigde veneuze trombo-embolie (VTE).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het samengestelde eindpunt van symptomatische herhaalde veneuze trombo-embolische ziekte, overlijden als gevolg van VTE, en geen verandering of een toename van de tromboselast tijdens de eerste periode van 3 maanden (de beoogde duur van behandeling was 6 tot 12 weken voor pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot een leeftijd van minder dan 6 maanden).

De doses edoxaban die zijn getest in Hokusai VTE PEDIATRICS, werden bepaald op basis van de leeftijd en het gewicht. Dosisverlagingen werden aanbevolen op basis van klinische factoren, waaronder nierfunctie en gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers (tabel 12).

**Tabel 12: Dosis edoxaban die is getest in het onderzoek Hokusai VTE PEDIATRICS**

| Leeftijd op de datum van toestemming | Lichaamsgewicht               | Dosis (tablet) <sup>a</sup> | Dosis (suspensie) <sup>a</sup> | Dosisverlaging <sup>b</sup> |
|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 12 tot 18 jr                         | ≥60 kg                        | 60 mg                       | NVT                            | 45 mg                       |
|                                      | ≥30 en <60 kg                 | 45 mg                       | NVT                            | 30 mg                       |
|                                      | <5de percentiel voor leeftijd | 30 mg                       | NVT                            | NVT                         |

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

|                                                     |                                        |     |                            |                              |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|-----|----------------------------|------------------------------|
| 6 tot 12 jr                                         | < 60 kg; toegediend op basis van mg/kg | NVT | 1,2 mg/kg (maximaal 45 mg) | 0,8 mg/kg (maximaal 45 mg)   |
| 2 tot 6 jr                                          | Toegediend op basis van mg/kg          | NVT | 1,4 mg/kg (maximaal 45 mg) | 0,7 mg/kg (maximaal: 24 mg)  |
| 6 maanden tot < 2 jr                                | Toegediend op basis van mg/kg          | NVT | 1,5 mg/kg (maximaal 45 mg) | 0,75 mg/kg (maximaal: 24 mg) |
| > 28 dagen tot < 6 maanden                          | Toegediend op basis van mg/kg          | NVT | 0,8 mg/kg (maximaal 12 mg) | 0,4 mg/kg (maximaal 6 mg)    |
| Geboorte (zwangerschap van 38 weken) tot ≤ 28 dagen | Toegediend op basis van mg/kg          | NVT | 0,4 mg/kg (maximaal 6 mg)  | 0,4 mg/kg (maximaal 6 mg)    |

NVT = niet van toepassing; jr = jaar

<sup>a</sup> Proefpersonen kregen de instructie om edoxaban (tabletten of granulaat) eenmaal per dag oraal in te nemen, elke dag op hetzelfde tijdstip, met of zonder voedsel. Tabletten moesten met een glas water worden doorgeslikt.

<sup>b</sup> Op basis van klinische factoren, waaronder nierfunctie (matig-ernstige nierfunctiestoornis met geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) 10-20, 20-35, 30-50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> voor proefpersonen in de leeftijd van > 4 en ≤ 8 weken, > 8 weken en ≤ 2 jaar, > 2 en ≤ 12 jaar; eGFR 35-55 ml/min/1,73m<sup>2</sup> voor jongens > 12 en < 18 jaar; en eGFR 30-50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> voor meisjes > 12 en < 18 jaar) en gelijktijdig gebruik van P-gp-remmers (bijv. ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol).

In totaal werden in het onderzoek 290 proefpersonen gerandomiseerd: 147 naar de groep met edoxaban en 143 naar de controlegroep met de standaardbehandeling; 286 proefpersonen kregen ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel (mITT); 145 proefpersonen in de groep met edoxaban en 141 proefpersonen in de controlegroep. Ongeveer de helft van alle proefpersonen waren mannelijk (52,4%) en de meerderheid van de behandelde proefpersonen was blank (177 proefpersonen (61,9%)). Het gemiddelde gewicht was 45,35 kg en de gemiddelde BMI was 20,4 kg/m<sup>2</sup>. In totaal bestond het cohort van 12 tot < 18 jaar uit 167 proefpersonen (58,4%), het cohort van 6 tot < 12 jaar uit 44 proefpersonen (15,4%), het cohort van 2 tot < 6 jaar uit 31 proefpersonen (10,8%), het cohort van 6 maanden tot < 2 jaar uit 28 proefpersonen (9,8%) en het cohort van 0 tot < 6 maanden uit 16 proefpersonen (5,6%). In totaal hadden 28 kinderen (19,3%) in de groep met edoxaban en 31 kinderen (22,0%) in de controlegroep een medische voorgeschiedenis van een neoplasma. Het type indexvoorval was DVT met of zonder PE bij 125 van de 145 kinderen in de groep met edoxaban (86,2%) en 121 van de 141 kinderen in de controlegroep (85,8%); in de overige gevallen, 20 in de groep met edoxaban (13,8%) en 20 in de controlegroep (14,2%), was dit PE zonder DVT. DVT was het vaakst gelokaliseerd in de onderste extremiteiten (respectievelijk 50 (34,5%) en 44 (31,2%) gevallen in de groep met edoxaban en de controlegroep), de bovenste extremiteiten (22 (15,2%) versus 24 (17,0%)) en een cerebrale veneuze sinus (27 (18,6%) versus 21 (14,9%)). De HR voor de groep met edoxaban versus de controlegroep met standaardbehandeling was 1,01 (95%-BI: 0,59 tot 1,72). De bovengrens van het 95%-BI (1,72) was hoger dan de vooraf gedefinieerde niet-inferioriteitsmarge van 1,5; de niet-inferioriteit van edoxaban ten opzichte van de standaardbehandeling is derhalve niet bevestigd (zie tabel 13).

**Tabel 13: Beoordeelde samengestelde primaire werkzaamheidseindpunt – hoofdbehandelingsperiode (mITT-analyseset)**

|  | Edoxaban<br>(N = 145) | Standaardbehandeling<br>(N = 141) |
|--|-----------------------|-----------------------------------|
|--|-----------------------|-----------------------------------|

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

|                                                                                            |              |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------|
| Proefpersonen met voorvallen (n, %)                                                        | 26 (17,9)    | 31 (22,0) |
| Symptomatische herhaalde VTE (n, %)                                                        | 5 (3,4)      | 2 (1,4)   |
| PE met of zonder DVT (n, %)                                                                | 0            | 1 (0,7)   |
| Fatale PE (n, %)                                                                           | 0            | 0         |
| Niet-fatale PE (n, %)                                                                      | 0            | 1(0,7)    |
| Alleen DVT (n, %)                                                                          | 5 (3,4)      | 1 (0,7)   |
| Fatale DVT (n, %)                                                                          | 0            | 0         |
| Niet-fatale DVT (n, %)                                                                     | 4 (2,8)      | 0         |
| Onverklaard overlijden waarbij VTE niet kan worden uitgesloten (n, %)                      | 1 (0,7)      | 1 (0,7)   |
| Geen verandering of toename van de tromboselast op basis van beeldvormend onderzoek (n, %) | 21 (14,5)    | 29 (20,6) |
| Hazard ratio <sup>a</sup>                                                                  | 1,01         | -         |
| Tweezijdig 95%-BI voor hazard ratio                                                        | (0,59; 1,72) | -         |

BI = betrouwbaarheidsinterval; DVT = diepveneuze trombose; mITT = gemodificeerde intent-to-treatpopulatie; PE = pulmonaire embolie; VTE = veneuze trombo-embolie.

<sup>a</sup> Hazardratio edoxaban t.o.v. standaardbehandeling.

NB: Beoordeelde samengestelde primaire werkzaamheidseindpunt omvat symptomatische herhaalde VTE, overlijden als gevolg van VTE, en geen verandering of een toename van de tromboselast op basis van beeldvormend onderzoek.

NB: De hoofdbehandelingsperiode is gedefinieerd als de periode vanaf randomisatie tot het bezoek van maand 3 + 3 dagen.

Het primaire veiligheidseindpunt was een combinatie van voorvallen van ernstige en CRNM bloedingen, optredend tijdens de hoofdbehandelingsperiode (3 maanden + 3 dagen).

De veiligheidsresultaten voor de groep met edoxaban en de controlegroep met de standaardbehandeling waren vergelijkbaar. In totaal deed zich bij 3 proefpersonen (2,1%) in de groep met edoxaban en 5 proefpersonen (3,5%) in de controlegroep ten minste 1 beoordeeld, bevestigd voorval van ernstige en CRNM bloeding voor tijdens de hoofdbehandelingsperiode en tijdens de behandeling [HR (95%-BI): 0,60 (0,139; 2,597)].

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Edoxaban wordt geabsorbeerd met piekplasmaconcentraties binnen 1 - 2 uur na orale toediening van edoxabantabletten. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 62%. Voedsel verhoogt de piekblootstelling van edoxabantabletten in verschillende mate, maar heeft een minimaal effect op totale blootstelling. Edoxaban werd met of zonder voedsel toegediend in de onderzoeken ENGAGE AF-TIMI 48 en Hokusai-VTE en in onderzoeken naar de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen. Edoxaban is slecht oplosbaar bij een pH van 6,0 of hoger. Gelijktijdige toediening van protonpompremmers had geen relevante invloed op blootstelling van edoxaban.

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

In een onderzoek met 30 gezonde proefpersonen waren de gemiddelde AUC- en  $C_{max}$ -waarden voor 60 mg edoxaban, oraal toegediend als een fijngemaakte tablet gemengd met appelmoes of gesuspenderd in water toegediend via een neussonde, bio-equivalent aan de intacte tablet. Gezien het voorspelbare, dosisproportionele farmacokinetische profiel van edoxaban zijn de resultaten van dit onderzoek wat betreft de biologische beschikbaarheid waarschijnlijk toepasbaar op lagere doses edoxaban.

### Distributie

De dispositie is bifasisch. Het distributievolume is 107 (19,9) l gemiddeld (SD).

De in-vitrobinding aan plasma-eiwit is ongeveer 55%. Er is geen klinisch relevante accumulatie van edoxaban (accumulatieverhouding 1,14) met eenmaal daagse dosering. Steady state concentraties worden binnen 3 dagen bereikt.

### Biotransformatie

Onveranderd edoxaban is de belangrijkste vorm in plasma. Edoxaban wordt gemetaboliseerd via hydrolyse (gemedieerd door carboxylesterase 1), conjugatie of oxidatie door CYP3A4/5 (< 10%). Edoxaban heeft drie actieve metabolieten; de voornaamste metaboliet (M-4), gevormd door hydrolyse, is actief en bereikt minder dan 10% van de blootstelling van de moedermolecule bij gezonde proefpersonen. Blootstelling aan de andere metabolieten is minder dan 5%. Edoxaban is een substraat voor de effluxtransporter P-gp, maar geen substraat voor opnametransporters, zoals organische aniontransporter polypeptide OATP1B1, organische aniontransporters OAT1 of OAT3, of organische kationtransporter OCT2. De actieve metaboliet ervan is een substraat voor OATP1B1.

### Eliminatie

Bij gezonde proefpersonen wordt de totale klaring geraamd op 22 ( $\pm$  3) l/uur; 50% wordt renaal geklaard (11 l/uur). Renale klaring neemt ongeveer 35% van de toegediende dosis voor zijn rekening. Metabolisme en gal-/intestinale uitscheiding nemen de resterende klaring voor hun rekening. De  $t_{1/2}$  voor orale toediening is 10 - 14 uur.

### Lineariteit/non-lineariteit

Edoxaban vertoont ongeveer dosis-proportionele farmacokinetiek voor doses van 15 mg tot 60 mg bij gezonde proefpersonen.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Na rekening te hebben gehouden met de nierfunctie en het lichaamsgewicht, had de leeftijd geen extra klinisch significant effect op de farmacokinetiek van edoxaban in een farmacokinetische analyse van de populatie van het centrale fase 3-onderzoek bij nvAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

#### *Nierfunctiestoornis*

De AUC's van plasma voor proefpersonen met lichte ( $CrCl > 50 - 80$  ml/min), matig-ernstige ( $CrCl 30 - 50$  ml/min) en ernstige ( $CrCl < 30$  ml/min maar geen dialyse ondergaand) nierfunctiestoornis waren met respectievelijk 32%, 74% en 72% verhoogd in relatie tot proefpersonen met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis wijzigt het metabolietenprofiel en wordt een grotere kwantiteit van actieve metabolieten gevormd.

Er is een lineair verband tussen plasmaconcentratie van edoxaban en anti-FXa-activiteit, ongeacht de nierfunctie.

Proefpersonen met ESRD die peritoneale dialyse ondergingen, hadden 93% hogere totale blootstelling in vergelijking met gezonde proefpersonen.

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

Populatie PK-modellering geeft aan dat blootstelling ongeveer verdubbelt bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 15 - 29 ml/min) in relatie tot patiënten met een normale nierfunctie.

Tabel 14 hieronder geeft voor elke indicatie de anti-FXa-activiteit van edoxaban volgens categorie van CrCl.

**Tabel 14: Anti-FXa-activiteit van edoxaban volgens CrCl**

| Dosis edoxaban                                                                     | CrCl (ml/min)   | Anti-FXa-activiteit van edoxaban na de dosis (IE/ml) <sup>1</sup> | Anti-FXa-activiteit van edoxaban vóór de dosis (IE/ml) <sup>2</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Mediaan [2,5 - 97,5% bereik]                                                       |                 |                                                                   |                                                                     |
| Preventie van beroerte en systemische embolie: nvAF                                |                 |                                                                   |                                                                     |
| 30 mg eenmaal daags                                                                | ≥ 30 tot ≤ 50   | 2,92<br>[0,33 – 5,88]                                             | 0,53<br>[0,11 – 2,06]                                               |
| 60 mg eenmaal daags *                                                              | > 50 tot ≤ 70   | 4,52<br>[0,38 – 7,64]                                             | 0,83<br>[0,16 – 2,61]                                               |
|                                                                                    | > 70 tot ≤ 90   | 4,12<br>[0,19 – 7,55]                                             | 0,68<br>[0,05 – 2,33]                                               |
|                                                                                    | > 90 tot ≤ 110  | 3,82<br>[0,36 – 7,39]                                             | 0,60<br>[0,14 – 3,57]                                               |
|                                                                                    | > 110 tot ≤ 130 | 3,16<br>[0,28 – 6,71]                                             | 0,41<br>[0,15 – 1,51]                                               |
|                                                                                    | > 130           | 2,76<br>[0,12 – 6,10]                                             | 0,45<br>[0,00 – 3,10]                                               |
| Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTE) |                 |                                                                   |                                                                     |
| 30 mg eenmaal daags                                                                | ≥ 30 tot ≤ 50   | 2,21<br>[0,14 – 4,47]                                             | 0,22<br>[0,00 – 1,09]                                               |
| 60 mg eenmaal daags *                                                              | > 50 tot ≤ 70   | 3,42<br>[0,19 – 6,13]                                             | 0,34<br>[0,00 – 3,10]                                               |
|                                                                                    | > 70 tot ≤ 90   | 2,97<br>[0,24 – 5,82]                                             | 0,24<br>[0,00 – 1,77]                                               |
|                                                                                    | > 90 tot ≤ 110  | 2,82<br>[0,14 – 5,31]                                             | 0,20<br>[0,00 – 2,52]                                               |
|                                                                                    | > 110 tot ≤ 130 | 2,64<br>[0,13 – 5,57]                                             | 0,17<br>[0,00 – 1,86]                                               |
|                                                                                    | > 130           | 2,39<br>[0,10 – 4,92]                                             | 0,13<br>[0,00 – 2,43]                                               |

\* Dosisverlaging tot 30 mg voor laag lichaamsgewicht ≤ 60 kg of specifieke gelijktijdige P-gp-remmers

<sup>1</sup> Na de dosis komt overeen met C<sub>max</sub> (na de dosis werden monsters 1 - 3 uur na toediening van edoxaban afgenomen)

<sup>2</sup> Vóór de dosis komt overeen met C<sub>min</sub>

Hoewel voor de behandeling met edoxaban geen routinematige controle nodig is, kan het effect op anticoagulatie worden geschat door een gekalibreerde kwantitatieve anti-FXa-bepaling. Deze evaluatie kan zinvol zijn in uitzonderlijke situaties, waarbij kennis van blootstelling aan edoxaban kan bijdragen

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

aan het nemen van klinische beslissingen, zoals bijv. bij overdosering en spoedoperatie (zie ook rubriek 4.4).

Een 4 uur durende hemodialysesessie verminderde de totale blootstellingen aan edoxaban met minder dan 9%.

#### *Leverfunctiestoornis*

Patiënten met lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis vertoonden vergelijkbare farmacokinetiek en farmacodynamica ten opzichte van hun overeenkomende gezonde controlegroep. Edoxaban is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

#### *Geslacht*

Na rekening te hebben gehouden met het lichaamsgewicht, had het geslacht geen extra klinisch significant effect op de farmacokinetiek van edoxaban in een farmacokinetische analyse van de populatie van het centrale fase 3-onderzoek bij nvAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

#### *Etnische origine*

In een farmacokinetische analyse van de populatie van het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek, waren piek- en totale blootstelling bij Aziatische patiënten en niet-Aziatische patiënten vergelijkbaar.

#### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van edoxaban is beoordeeld bij 208 pediatrische proefpersonen in 3 klinische onderzoeken (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE en een onderzoek naar de farmacokinetiek en farmacodynamiek na een enkele dosis) aan de hand van een populatiefarmacokinetisch model (PopPK-model). In de PopPK-analyse waren de farmacokinetische gegevens opgenomen van 141 pediatrische proefpersonen die deelnamen aan Hokusai VTE PEDIATRICS en ENNOBLE-ATE. De blootstelling aan edoxaban bij pediatrische proefpersonen lag over het algemeen binnen de bandbreedte van blootstellingen die waren waargenomen bij volwassen patiënten, maar de blootstelling was 20-30% lager bij adolescenten van 12 tot < 18 jaar in vergelijking met volwassenen die de tabletten met 60 mg edoxaban kregen. In Hokusai VTE PEDIATRICS en ENNOBLE-ATE was het waargenomen meetkundig gemiddelde van de dalwaarde van de blootstelling aan edoxaban bij de pediatrische populatie 7,8 ng/ml bij proefpersonen van 0 tot < 6 maanden (N = 9), 8,6 ng/ml bij proefpersonen van 6 maanden tot < 2 jaar (N = 19), 7,4 ng/ml bij proefpersonen van 2 tot < 6 jaar (N = 36), 13,7 ng/ml bij proefpersonen van 6 tot < 12 jaar (N = 38) en 10,8 ng/ml bij proefpersonen van 12 tot < 18 jaar (N = 39).

#### *Lichaamsgewicht*

Bij een farmacokinetische analyse van de populatie van het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek bij nvAF waren  $C_{max}$  en AUC bij patiënten met een mediaan laag lichaamsgewicht (55 kg) respectievelijk verhoogd met 40% en 13% in vergelijking met patiënten met een mediaan hoog lichaamsgewicht (84 kg). In fase 3 klinische onderzoeken (zowel nvAF- als VTE-indicaties) hadden patiënten met een lichaamsgewicht  $\leq 60$  kg een 50% edoxabandosisvermindering, en hadden een soortgelijke werkzaamheid en minder bloeding in vergelijking met warfarine.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

PT, INR, aPTT en anti-FXa correleren lineair met edoxabanconcentraties bij volwassenen. Een lineair verband is tevens waargenomen tussen de anti-FXa-activiteit en de plasmaconcentratie van edoxaban bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot de leeftijd van 18 jaar. Over het geheel genomen waren de farmacokinetische/farmacodynamische relaties vergelijkbaar tussen pediatriche patiënten vanaf de geboorte tot de leeftijd van 18 jaar en volwassen patiënten met VTE. De variabiliteit van de farmacodynamiek leidde echter tot aanzienlijke onzekerheid bij het beoordelen van dit verband.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en fototoxiciteit.

#### *Reproductietoxicologie*

Edoxaban vertoonde vaginale bloeding bij hogere doses bij ratten en konijnen maar had geen invloed op de reproductieve prestatie van moeder-/vaderratten.

Bij ratten werden geen effecten op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

Bij reproductieonderzoeken bij dieren, vertoonden konijnen verhoogde incidentie van galblaasverschillen bij een dosis van 200 mg/kg die ongeveer 65 keer de maximaal aanbevolen humane dosis (MRHD) van 60 mg/dag op basis van totaal lichaamsoppervlakte in mg/m<sup>2</sup> is. Verhoogde postimplantatiezwangerschapsverliezen deden zich voor bij ratten bij respectievelijk 300 mg/kg/dag (ongeveer 49 keer de MRHD) en bij konijnen bij 200 mg/kg/dag (ongeveer 65 keer de MRHD).

Edoxaban werd in de moedermelk van lacterende ratten uitgescheiden.

#### Environmental Risk Assessment (ERA)

De werkzame stof edoxabantosilaat is persistent in het milieu (voor instructies met betrekking tot het verwijderen zie rubriek 6.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Dextraten (glucose)\*  
Voorgegelatiniseerd zetmeel (oorsprong maïs)  
Crospovidon  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearaat (E470b)

#### Filmomhulling

Hypromellose  
Talk  
Macrogol  
Titaandioxide (E171)  
IJzeroxide geel (E172) – enkel voor 15 mg en 60 mg  
IJzeroxide rood (E172) – enkel voor 15 mg en 30 mg

\* een mengsel van dextrose monohydraat en hogere oligosachariden (oorsprong maïs)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Edoxaban       |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

##### Edoxaban HCS 15 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakking OPA/Alu/PVC//Alu: 10 filmomhulde tabletten, in een doos.

Geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking OPA/Alu/PVC//Alu: 10 x 1 filmomhulde tablet, in een doos.

##### Edoxaban HCS 30 mg en 60 mg filmomhulde tabletten

Geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking OPA/Alu/PVC//Alu: 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1, 98 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tablet, in een doos.

Geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking OPA/Alu/PVC//Alu, kalenderverpakking: 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 en 98 x 1 filmomhulde tablet, in een doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Edoxaban HCS tablet suspensie bereid met water kan worden toegediend via neusmaagsondes gemaakt van verschillende materialen (PVC, siliconen en polyurethaan) met een minimale diameter van 10 CH. De sondes moeten drie keer worden gespoeld met 55 ml water. De suspensie kan tot 15 minuten in de spuit worden geïncubeerd vóór de toediening. De suspensie van één gemalen tablet per 75 ml water, bewaard bij kamertemperatuur, is tot 4 uur na bereiding stabiel.

### 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

HCS BV, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, België

### 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Edoxaban HCS 15 mg filmomhulde tabletten: RVG 131862

Edoxaban HCS 30 mg filmomhulde tabletten: RVG 131865

Edoxaban HCS 60 mg filmomhulde tabletten: RVG 131866

### 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2024.

### 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 21 maart 2025