

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Edoxaban Viatris 30 mg
Edoxaban Viatris 60 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Edoxaban Viatris 30 mg

Každá 30 mg filmom obalená tableta obsahuje 30 mg edoxabánu (ako monohydrát tozylátu).

Edoxaban Viatris 60 mg

Každá 60 mg filmom obalená tableta obsahuje 60 mg edoxabánu (ako monohydrát tozylátu).

Pomocná látka so známym účinkom: glukóza, monohydrát.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Edoxaban Viatris 30 mg

Ružové, filmom obalené tablety okrúhleho tvaru s vyrazeným „30“ na jednej strane a hladké na druhej strane, s priemerom 8,4 mm $\pm$ 5 %.

Edoxaban Viatris 60 mg

Žlté, filmom obalené tablety okrúhleho tvaru s vyrazeným „60“ na jednej strane a hladké na druhej strane, s priemerom 10,4 mm $\pm$ 5 %.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Edoxaban Viatris je indikovaný na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (*nonvalvular atrial fibrillation*, NVAf) s jedným alebo s viacerými rizikovými faktormi, ako je kongestívne zlyhanie srdca, hypertenzia, vek $\geq$ 75 rokov, diabetes mellitus, predchádzajúca cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA).

Edoxaban Viatris je indikovaný na liečbu hlbokoj žilovej trombózy (deep vein thrombosis, DVT) a pľúcnej embólie (PE) a na prevenciu rekurentnej DVT a PE u dospelých (pre hemodynamicky nestabilných pacientov s PE pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie

Odporúčaná dávka je 60 mg edoxabánu jedenkrát denne.

Liečba edoxabánom u pacientov s NVAf má pokračovať dlhodobo.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTE)

Odporúčaná dávka je 60 mg edoxabánu jedenkrát denne po začiatočnom podávaní parenterálneho antikoagulancia počas najmenej 5 dní (pozri časť 5.1). Edoxabán a iniciálne parenterálne antikoagulancium sa nemajú podávať súčasne.

Trvanie liečby DVT a PE (venózneho tromboembolizmu (VTE)) a prevencia rekurentnej VTE sa má nastaviť individuálne po starostlivom zhodnotení prínosu liečby oproti riziku krvácania (pozri časť 4.4). Krátke trvanie liečby (najmenej 3 mesiace) má byť založené na prechodných rizikových faktoroch (napr. nedávny chirurgický zákrok, úraz, imobilizácia) a dlhšie trvanie by malo byť založené na trvalých rizikových faktoroch alebo idiopatickej DVT alebo PE.

Pre NVAF a VTE je odporúčaná dávka edoxabánu 30 mg jedenkrát denne u pacientov s jedným alebo viacerými z nasledujúcich klinických faktorov:

- stredne ťažká alebo ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) 15 – 50 ml/min),
- nízka telesná hmotnosť ≤ 60 kg,
- súbežné užívanie nasledujúcich inhibítorov P-glykoproteínu (P-gp): cyklosporín, dronedarón, erytromycín alebo ketokonazol.

Tabuľka 1: Súhrn dávkovania pri NVAF a VTE (DVT a PE)

Súhrnný návod na dávkovanie		
Odporúčaná dávka		60 mg edoxabánu jedenkrát denne
Odporúčané dávkovanie pre pacientov s jedným alebo viacerými z nasledujúcich klinických faktorov:		
Porucha funkcie obličiek	Stredne ťažká alebo ťažká (CrCl 15 – 50 ml/min)	30 mg edoxabánu jedenkrát denne
Nízka telesná hmotnosť	≤ 60 kg	
Inhibítory P-gp	Cyklosporín, dronedarón, erytromycín, ketokonazol	

Vynechanie dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky edoxabánu, dávka sa má užiť okamžite a potom sa má pokračovať nasledujúci deň s užívaním jedenkrát denne podľa odporúčania. Pacient nemá užiť dvojnásobok predpísanej dávky v rovnaký deň, aby nahradil vynechanú dávku.

Prechod na liečbu edoxabánom a z liečby edoxabánom

U pacientov s NVAF a VTE je dôležité pokračovať v antikoagulačnej liečbe. Môžu nastať situácie, ktoré si vyžadujú zmenu antikoagulačnej liečby (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Zmena antikoagulačnej liečby pri NVAF a VTE (DVT a PE)

Prechod na edoxabán		
Z	Na	Odporúčanie
Antagonista vitamínu K (vitamin K antagonist, VKA)	Edoxabán	Ukončíte podávanie VKA a začnete užívať edoxabán, keď je medzinárodný normalizovaný pomer (<i>international normalised ratio</i> , INR) $\leq 2,5$.
Perorálne antikoagulanciá iné ako VKA • dabigatran • rivaroxabán • apixabán	Edoxabán	Ukončíte podávanie dabigatranu, rivaroxabánu alebo apixabánu a začnete užívať edoxabán v čase nasledujúcej dávky perorálneho antikoagulancia (pozri časť 5.1).
Parenterálne antikoagulanciá	Edoxabán	Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne. Subkutánne antikoagulancium (t.j. nízkomolekulárny heparín (<i>low molecular weight heparin</i> , LMWH), fondaparinux): Ukončíte podávanie subkutánneho

		antikoagulancia a začnite užívať edoxabán v čase nasledujúcej naplánovanej dávky subkutánneho antikoagulancia.
		Intravenózne nefrakcionovaný heparín (<i>unfractionated heparin</i> , UFH): Ukončíte podávanie infúzie a edoxabán začnite užívať o 4 hodiny neskôr.
Prechod z edoxabánu		
Z	Na	Odporúčanie
Edoxabán	VKA	Existuje možnosť neadekvátnej antikoagulácie počas prechodu z liečby edoxabánom na liečbu VKA. Pri akomkoľvek prechode na alternatívne antikoagulancium má byť zabezpečená kontinuálna adekvátne antikoagulácia. Perorálna možnosť: Pacientom, ktorí v súčasnosti užívajú dávku 60 mg, podávajú edoxabán v dávke 30 mg jedenkrát denne spolu s vhodnou dávkou VKA. Pacientom, ktorí v súčasnosti užívajú dávku 30 mg (pre jeden alebo viacero z nasledujúcich klinických faktorov: stredne ťažká až ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 15 – 50 ml/min), nízka telesná hmotnosť alebo užívanie s určitými inhibítormi P-gp), podajte edoxabán v dávke 15 mg jedenkrát denne spolu s vhodnou dávkou VKA. Pacienti nemajú užívať nárazovú dávku VKA, aby rýchlo dosiahli stabilné hodnoty INR medzi 2 a 3. Odporúča sa zohľadniť udržiavaciu dávku VKA, a či pacient predtým užíval VKA alebo použiť platný liečebný VKA algoritmus zohľadňujúci INR v súlade s miestnou praxou. Keď sa dosiahne $INR \geq 2,0$, edoxabán sa má vysadiť. Väčšina pacientov (85 %) by mala byť schopná dosiahnuť $INR \geq 2,0$ do 14 dní od súbežného podávania edoxabánu a VKA. Po 14 dňoch sa odporúča ukončenie užívania edoxabánu a pokračovanie v titrácii VKA na dosiahnutie INR medzi 2 a 3. INR sa odporúča merať najmenej 3-krát v priebehu prvých 14 dní súbežnej liečby, a to tesne pred užitím dennej dávky edoxabánu, aby sa minimalizoval vplyv edoxabánu na meranie INR. Súbežné užívanie edoxabánu a VKA môže zvýšiť INR po dávke edoxabánu až o 46 %. Parenterálna možnosť: Ukončíte užívanie edoxabánu a podajte parenterálne antikoagulancium a VKA v čase nasledujúcej naplánovanej dávky edoxabánu. Po dosiahnutí stabilného $INR \geq 2,0$ sa má podávanie parenterálneho antikoagulancia ukončiť a pokračovať v podávaní VKA.
Edoxabán	Perorálne antikoagulancia iné ako VKA	Ukončíte užívanie edoxabánu a začnite užívať perorálne antikoagulancium iné ako VKA v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky edoxabánu.
Edoxabán	Parenterálne antikoagulancia	Tieto lieky sa nemajú podávať súčasne. Ukončíte užívanie edoxabánu a začnite podávať parenterálne

		antikoagulancium v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky edoxabánu.
--	--	---

Osobitné skupiny pacientov*Staršie osoby*

Nie je potrebné žiadne zníženie dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Funkcia obličiek sa má zhodnotiť u všetkých pacientov na základe výpočtu CrCl pred začatím liečby edoxabánom, aby sa vylúčili pacienti s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (t. j. CrCl < 15 ml/min), aby sa použila správna dávka edoxabánu u pacientov s CrCl 15 – 50 ml/min (30 mg jedenkrát denne), u pacientov s CrCl > 50 ml/min (60 mg jedenkrát denne) a pri rozhodovaní o použití edoxabánu u pacientov so zvýšeným CrCl (pozri časť 4.4).

Funkcia obličiek sa má vyhodnotiť aj pri podozrení na zmenu funkcie obličiek počas liečby (napr. hypovolémia, dehydratácia a v prípade súbežného užívania určitých liekov).

Metóda použitá na odhad funkcie obličiek (CrCl v ml/min) počas klinického vývoja edoxabánu bola Cockcroftova-Gaultova metóda. Vzorec je nasledovný:

- Pre kreatinín v $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{vek [roky]}) \times \text{hmotnosť [kg]} (\times 0,85 \text{ v prípade, ak ide o ženu})}{\text{sérový kreatinín } [\mu\text{mol/l}]}$$
- Pre kreatinín v mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{vek [roky]}) \times \text{hmotnosť [kg]} (\times 0,85 \text{ v prípade, ak ide o ženu})}{72 \times \text{sérový kreatinín [mg/dl]}}$$

Táto metóda sa odporúča pri hodnotení CrCl pacientov pred a počas liečby edoxabánom.

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (CrCl > 50 – 80 ml/min) je odporúčaná dávka edoxabánu 60 mg jedenkrát denne.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 15 – 50 ml/min) je odporúčaná dávka edoxabánu 30 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

U pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (*end stage renal disease*, ESRD) (CrCl < 15 ml/min) alebo u dialyzovaných pacientov sa použitie edoxabánu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Edoxabán je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania (pozri časť 4.3).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa použitie edoxabánu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene je odporúčaná dávka edoxabánu 60 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2). Edoxabán sa má používať s opatrnosťou u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Pacienti so zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov (alanínaminotransferáza (ALT) alebo aspartátaminotransferáza (AST) > 2 × horný limit normálu (*upper limit of normal*, ULN) alebo s celkovým bilirubínom $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ boli z klinických štúdií vylúčení. Preto sa má edoxabán v tejto populácii používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). Pred začatím liečby edoxabánom sa majú vykonať testy funkcie pečene.

Telesná hmotnosť

Pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg je odporúčaná dávka edoxabánu 30 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Pohlavie

Nie je potrebné žiadne zníženie dávky (pozri časť 5.2).

Súbežné užívanie Edoxabanu Viatrix s inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp).

U pacientov, ktorí súbežne užívajú Edoxaban Viatrix a nasledujúce inhibítory P-gp: cyklosporín, dronedarón, erytromycín alebo ketokonazol, je odporúčaná dávka Edoxabanu Viatrix 30 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.5).

Pri súbežnom užívaní amiodarónu, chinidínu alebo verapamilu nie je potrebné žiadne zníženie dávky (pozri časť 4.5).

Užívanie edoxabánu s inými inhibítormi P-gp vrátane inhibítorov HIV proteázy sa neskúmalo.

Pacienti podstupujúci kardioverziu

Liečbu Edoxabanom Viatrix možno začať alebo v nej pokračovať u pacientov, ktorých stav môže vyžadovať kardioverziu. Pri kardioverzii riadenej transezofageálnym echokardiogramom (TEE) u pacientov, ktorí predtým neboli liečení antikoagulanciami, sa má liečba edoxabánom začať najmenej **2 hodiny** pred kardioverziou, aby sa zabezpečila adekvátna antikoagulácia (pozri časti 5.1 a 5.2).

Kardioverzia sa má vykonať najneskôr 12 hodín po dávke Edoxabanu Viatrix v deň zákroku.

U všetkých pacientov podstupujúcich kardioverziu: Pred kardioverziou je potrebné získať potvrdenie, že pacient užil Edoxaban Viatrix tak, ako mu bol predpísaný. Rozhodnutie o začatí a trvaní liečby sa má riadiť vydanými usmerneniami pre antikoagulačnú liečbu u pacientov podstupujúcich kardioverziu.

Pediatrická populácia

Edoxabán sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku od narodenia do 18 rokov s potvrdenou príhodou VTE (PE a/alebo DVT), keďže účinnosť nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje u pacientov s VTE sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Edoxabán sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť celé tablety, sa tablety Edoxabanu Viatrix môžu rozdrviť a zmiešať s vodou alebo jablkovým pyré, a ihneď perorálne podať (pozri časť 5.2).

Ďalšou možnosťou je rozdrviť tablety Edoxabanu Viatrix a rozpustiť ich v malom množstve vody, a ihneď podať nazogastrickou sondou alebo gastrickou výživovou sondou, ktoré sa potom majú vypláchnuť vodou (pozri časť 5.2). Pre podávanie cez enterálne sondy, pozri časť 6.6. Rozdrvené tablety Edoxabanu Viatrix sú stabilné vo vode a jablkovom pyré po dobu až 4 hodín.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky významné aktívne krvácanie.

Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania.

Zranenie alebo stav, ak predstavuje významné riziko závažného krvácania. Môže zahŕňať súčasnú alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávnu operáciu mozgu, chrbtice alebo operáciu očí, nedávne intrakraniálne krvácanie, diagnostikované alebo suspektné ezofageálne varixy,

arteriovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.

Nekontrolovaná ťažká hypertenzia.

Súbežná liečba akýmkoľvek inými antikoagulanciami, napr. UFH, LMWH (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran etexilát, rivaroxabán, apixabán atď.) s výnimkou špecifických okolností zmeny perorálnej antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) alebo keď sa UFH podáva v dávkach nevyhnutných na udržanie otvoreného centrálného venózneho alebo arteriálneho katétra (pozri časť 4.5).

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Edoxabán 15 mg nie je indikovaný ako monoterapia, pretože môže viesť k zníženiu účinnosti. Je indikovaný len v procese prechodu z edoxabánu 30 mg (u pacientov s jedným alebo s viacerými klinickými faktormi zvyšujúcimi expozíciu, pozri tabuľku 1) na VKA, spolu s vhodnou dávkou VKA (pozri tabuľku 2, časť 4.2).

Riziko hemorágie

Edoxabán zvyšuje riziko krvácania a môže spôsobiť závažné, potenciálne smrteľné krvácanie. Edoxabán, rovnako ako iné antikoagulanciá, sa odporúča používať s opatrnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania. Ak dôjde k závažnému krvácaniu, užívanie edoxabánu sa má prerušiť, (pozri časti 4.8 a 4.9).

V klinických štúdiách sa mukózne krvácanie (napr. epistaxa, gastrointestinálne krvácanie, urogenitálne krvácanie) a anémia pozorovali častejšie počas dlhodobej liečby edoxabánom v porovnaní s liečbou VKA. Preto, ak sa to uzná za vhodné, okrem primeraného klinického dohľadu môže byť užitočné aj laboratórne vyšetrenie hemoglobínu/hematokritu na zistenie okultného krvácania.

Niekoľko podskupín pacientov, ako je podrobne uvedené nižšie, má zvýšené riziko krvácania. U týchto pacientov je po začatí liečby potrebné starostlivé sledovanie prejavov a príznakov krvácajúcich komplikácií a anémie (pozri časť 4.8). Akýkoľvek nevysvetliteľný pokles hemoglobínu alebo krvného tlaku by mal viesť k hľadaniu miesta krvácania.

Antikoagulačný účinok edoxabánu nie je možné spoľahlivo monitorovať štandardnými laboratórnymi testami. Špecifická látka na zvrátenie antikoagulačného účinku edoxabánu nie je dostupná (pozri časť 4.9).

Hemodialýza významne neprispieva ku klírensu edoxabánu (pozri časť 5.2).

Staršie osoby

Súbežné podávanie edoxabánu s kyselinou acetylsalicylovou (*acetylsalicylic acid*, ASA) u starších pacientov sa má robiť opatrne z dôvodu potenciálne vyššieho rizika krvácania (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Plazmatická plocha pod krivkou (*area under the curve*, AUC) u osôb s ľahkou ($\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/min}$), stredne ťažkou ($\text{CrCl} 30 - 50 \text{ ml/min}$) a ťažkou ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, ale nepodstupujúci dialýzu) poruchou funkcie obličiek sa zvýšila o 32 %, 74 % a 72 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2 pre zníženie dávky).

U pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek alebo na dialýze sa užívanie Edoxabanu Viatrix neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Funkcia obličiek pri NVAF

Tendencia k znižovaniu účinnosti so zvyšujúcim sa CrCl bola pozorovaná pri edoxabáne v porovnaní s dobre nastaveným režimom liečby warfarínom (pozri časť 5.1 pre ENGAGE AF-TIMI 48 a ďalšie údaje z E314 a ETNA-AF).

Edoxabán sa má používať u pacientov s NVAF a vysokým CrCl len po starostlivom zhodnotení individuálneho rizika tromboembólie a krvácania.

Zhodnotenie funkcie obličiek: CrCl sa má monitorovať na začiatku liečby u všetkých pacientov a následne, ak je to klinicky indikované (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Použitie edoxabánu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).

Edoxabán sa má používať s opatrnosťou u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pacienti so zvýšenými pečevnými enzáymami ($ALT/AST > 2 \times ULN$) alebo celkovým bilirubínom $\geq 1,5 \times ULN$ boli z klinických štúdií vylúčení. Preto sa má edoxabán v tejto populácii používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2). Pred začatím liečby edoxabánom sa majú vykonať vyšetrenia funkcie pečene. U pacientov liečených edoxabánom dlhšie ako 1 rok sa odporúča pravidelné monitorovanie pečene.

Prerušenie pre operáciu a iné zákroky

Ak sa musí antikoagulačná liečba prerušiť, aby sa znížilo riziko krvácania pri chirurgických alebo iných zákrokoch, edoxabán sa má vysadiť čo najskôr a najlepšie aspoň 24 hodín pred zákrokom.

Pri rozhodovaní, či sa má výkon odložiť o 24 hodín po užití poslednej dávky edoxabánu, treba zvážiť zvýšené riziko krvácania oproti naliehavosti zákroku. Edoxabán sa má znovu začať podávať po chirurgickom alebo inom zákroku, hneď ako sa dosiahne adekvátne hemostáza, pričom treba poznamenať, že čas do nástupu antikoagulačného terapeutického účinku edoxabánu je 1 – 2 hodiny. Ak sa perorálne lieky nemôžu užívať počas chirurgického zákroku alebo po ňom, zvážte podanie parenterálneho antikoagulantu a potom prejdite na perorálne podávaný edoxabán jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Interakcia s inými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu

Súbežné užívanie liekov ovplyvňujúcich hemostázu môže zvýšiť riziko krvácania. Patria sem ASA, inhibítory trombocytov P2Y₁₂, iné antitrombotiká, fibrinolytická liečba, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) alebo inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) a chronické podávanie nesteroidných protizápalových liekov (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) (pozri časť 4.5).

Protetické srdcové chlopne a stredne ťažká až ťažká mitrálna stenóza

Edoxabán sa neskúmal u pacientov s mechanickými srdcovými chlopňami, u pacientov počas prvých 3 mesiacov po implantácii bioprotetickej srdcovej chlopne, s fibriláciou predsiení alebo bez nej, alebo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou mitrálnou stenózou. Preto sa použitie edoxabánu u týchto pacientov neodporúča.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, ktorí vyžadujú trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu

Edoxabán sa neodporúča ako alternatíva k UFH u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu podstúpiť trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu, pretože bezpečnosť a účinnosť edoxabánu nebola v týchto klinických situáciách stanovená.

Pacienti s aktívnym nádorovým ochorením

Účinnosť a bezpečnosť edoxabánu pri liečbe a/alebo prevencii VTE u pacientov s aktívnym nádorovým ochorením nebola stanovená.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priamo pôsobiace perorálne antikoagulanty (*direct acting oral anticoagulants*, DOAC) vrátane edoxabánu sa neodporúčajú podávať pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojnásobne pozitívni (na lupus antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteínu I), môže byť liečba DOAC spojená so zvýšeným výskytom rekurentných trombotických príhod v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Laboratórne koagulačné parametre

Hoci sa pri liečbe edoxabánom nevyžaduje bežné monitorovanie, účinok na antikoaguláciu možno odhadnúť pomocou kalibrovaného kvantitatívneho testu aktivity anti-faktora Xa (anti-FXa), ktorý môže informačne pomôcť pri klinickom rozhodovaní v konkrétnych situáciách, ako napr. predávkovanie a urgentný chirurgický zákrok (pozri tiež časť 5.2).

Edoxabán predlžuje štandardné testy zrážanlivosti, ako je protrombínový čas (*prothrombin time*, PT), INR a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) v dôsledku inhibície faktora Xa (FXa). Zmeny pozorované v týchto testoch zrážanlivosti pri očakávanej terapeutickej dávke sú však malé, podliehajú vysokému stupňu variability a nie sú užitočné pri monitorovaní antikoagulačného účinku edoxabánu.

Informácie o pomocných látkach

Edoxaban Viatris obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Edoxaban Viatris obsahuje glukózu

Pacienti so zriedkavou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Edoxabán sa absorbuje prevažne v hornej časti gastrointestinálneho (GI) traktu. Preto lieky alebo chorobné stavy, ktoré zvyšujú vyprázdňovanie žalúdka a črevnú motilitu, môžu znížiť rozpúšťanie a absorpciu edoxabánu.

Inhibítory P-gp

Edoxabán je substrátom pre efluxný transportér P-gp. Vo farmakokinetických (PK) štúdiách viedlo súbežné podávanie edoxabánu s inhibítormi P-gp cyklosporínom, dronedarónom, erytromycínom, ketokonazolom, chinidínom alebo verapamilom k zvýšeným plazmatickým koncentráciám edoxabánu. Súbežné užívanie edoxabánu s cyklosporínom, dronedarónom, erytromycínom alebo ketokonazolom si vyžaduje zníženie dávky na 30 mg jedenkrát denne. Súbežné užívanie edoxabánu s chinidínom, verapamilom alebo amiodarónom si na základe klinických údajov nevyžaduje zníženie dávky (pozri časť 4.2). Použitie edoxabánu s inými inhibítormi P-gp vrátane inhibítorov proteázy vírusu ľudskej imunodeficiencie (*human immunodeficiency virus*, HIV) sa neskúmalo.

Edoxabán v dávke 30 mg jedenkrát denne sa musí podávať počas súbežného užívania s nasledujúcimi inhibítormi P-gp:

- *Cyklosporín*: Súbežné podanie jednorazovej dávky 500 mg cyklosporínu s jednorazovou dávkou 60 mg edoxabánu zvýšilo AUC edoxabánu o 73 % a maximálnu sérovú koncentráciu (c_{max}) edoxabánu o 74 %.

- *Dronedarón*: Dronedarón 400 mg dvakrát denne počas 7 dní s jednorazovou súbežnou dávkou 60 mg edoxabánu na 5. deň zvýšil AUC edoxabánu o 85 % a $c_{\max}$ o 46 %.
- *Erytromycín*: Erytromycín 500 mg štyrikrát denne počas 8 dní s jednorazovou súbežnou dávkou 60 mg edoxabánu na 7. deň zvýšil AUC edoxabánu o 85 % a $c_{\max}$ o 68 %.
- *Ketokonazol*: Ketokonazol 400 mg jedenkrát denne počas 7 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabánu 60 mg na 4. deň zvýšil AUC edoxabánu o 87 % a $c_{\max}$ o 89 %.

Edoxabán v dávke 60 mg jedenkrát denne sa odporúča počas súbežného užívania s nasledujúcimi inhibítormi P-gp:

- *Chinidín*: Chinidín 300 mg jedenkrát denne v 1. a 4. deň a trikrát denne v 2. a 3. deň s jednorazovou súbežnou dávkou 60 mg edoxabánu v 3. deň zvýšil AUC edoxabánu za 24 hodín o 77 % a $c_{\max}$ o 85 %.
- *Verapamil*: Verapamil 240 mg jedenkrát denne počas 11 dní s jednorazovou súbežnou dávkou 60 mg edoxabánu na 10. deň zvýšil AUC a $c_{\max}$ edoxabánu približne o 53 %.
- *Amiodarón*: Súbežné podávanie amiodarónu 400 mg jedenkrát denne s edoxabánom 60 mg jedenkrát denne zvýšilo AUC o 40 % a $c_{\max}$ o 66 %. Toto sa nepovažovalo za klinicky významné. V štúdií ENGAGE AF-TIMI 48 u NVAF boli výsledky účinnosti a bezpečnosti podobné u osôb so súbežným užívaním amiodarónu a bez súbežného užívania amiodarónu.
- *Klaritromycín*: Klaritromycín (500 mg dvakrát denne) počas 10 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabánu 60 mg na 9. deň zvýšil AUC edoxabánu približne o 53 % a $c_{\max}$ o 27 %.

P-gp induktory

Súbežné podávanie edoxabánu s induktorom P-gp rifampicínom viedlo k zníženiu priemernej AUC edoxabánu a skráteniu polčasu rozpadu s možným znížením jeho farmakodynamických účinkov. Súbežné užívanie edoxabánu s inými induktormi P-gp (napr. fenytoínom, karbamazepínom, fenobarbitalom alebo ľubovníkom bodkovaným) môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií edoxabánu. Edoxabán sa má používať s opatnosťou pri súbežnom podávaní s induktormi P-gp.

P-gp substráty

Digoxín:

Edoxabán 60 mg jedenkrát denne v 1. až 14. deň pri súčasnom podávaní viacnásobných denných dávok digoxínu 0,25 mg dvakrát denne (8. a 9. deň) a 0,25 mg jedenkrát denne (10. až 14. deň) zvýšil $c_{\max}$ edoxabánu o 17 %, pričom nemal významný vplyv na AUC alebo renálny klírens v rovnovážnom stave. Pri skúmaní účinkov edoxabánu na farmakokinetiku digoxínu, $c_{\max}$ digoxínu sa zvýšila približne o 28 % a AUC o 7 %. Toto sa nepovažovalo za klinicky významné. Pri podávaní edoxabánu s digoxínom nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Antikoagulanciá, antiagreganciá, NSAID a SSRI/SNRI

Antikoagulanciá:

Súbežné podávanie edoxabánu s inými antikoagulanciami je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika krvácania (pozri časť 4.3).

ASA:

Súbežné podávanie ASA (100 mg alebo 325 mg) a edoxabánu predĺžilo čas krvácania v porovnaní s ktorýmkoľvek z týchto liekov samostatne. Súbežné podávanie vysokej dávky ASA (325 mg) zvýšilo $c_{\max}$ edoxabánu v rovnovážnom stave o 35 % a AUC o 32 %. Súbežné chronické užívanie vysokej dávky ASA (325 mg) s edoxabánom sa neodporúča. Súbežné podávanie dávok vyšších ako 100 mg ASA sa má vykonávať len pod lekárskeho dohľadom.

V klinických štúdiách bolo povolené súbežné použitie ASA (nízka dávka ≤ 100 mg/deň), iných antiagregačných látok a tienopyridínov, čo viedlo k približne 2-násobnému zvýšeniu závažného krvácania v porovnaní s nesúbežným užívaním, hoci v podobnom rozsahu ako v skupine edoxabánu a warfarínu (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie nízkej dávky ASA (≤ 100 mg) neovplyvnilo maximálnu ani celkovú expozíciu edoxabánu ani po jednorazovej dávke, ani v rovnovážnom stave. Edoxabán sa môže podávať súbežne s nízkou dávkou ASA (≤ 100 mg/deň).

Inhibitory krvných doštičiek:

V ENGAGE AF-TIMI 48 bolo povolené súbežné používanie tienopyridínov (napr. klopidoogrelu) v monoterapii a viedlo k zvýšenému klinicky významnému krvácaniu, hoci s nižším rizikom krvácania pri edoxabáne v porovnaní s warfarínom (pozri časť 4.4).

S použitím edoxabánu s duálnou antiagregačnou liečbou alebo s fibrinolytikami sú veľmi obmedzené skúsenosti.

NSAID:

Súbežné podávanie naproxénu a edoxabánu predĺžilo čas krvácania v porovnaní s každým z týchto liekov samostatne. Naproxén nemal žiadny vplyv na $c_{\max}$ a AUC edoxabánu. V klinických štúdiách viedlo súbežné podávanie NSAID k zvýšenému klinicky významnému krvácaniu. Chronické užívanie NSAID s edoxabánom sa neodporúča.

SSRI/SNRI:

Tak ako pri iných antikoagulanciách, existuje možnosť, že pacienti majú zvýšené riziko krvácania v prípade súbežného užívania s SSRI alebo SNRI kvôli ich hlásenému účinku na trombocyty (pozri časť 4.4).

Vplyv edoxabánu na iné lieky

Edoxabán zvýšil $c_{\max}$ súbežne podávaného digoxínu o 28 %; avšak AUC neovplyvnil. Edoxabán nemal žiadny vplyv na $c_{\max}$ a AUC chinidínu.

Edoxabán znížil $c_{\max}$ a AUC súbežne podávaného verapamilu o 14 % a 16 %, v uvedenom poradí.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku sa majú počas liečby edoxabánom vyhnúť otehotneniu.

Gravidita

Bezpečnosť a účinnosť edoxabánu nebola u gravidných žien stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Vzhľadom na potenciálnu reprodukčnú toxicitu, vlastné riziko krvácania a dôkaz, že edoxabán prestupuje placentou, je Edoxaban Viatriis počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť edoxabánu nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje získané na zvieratách naznačujú, že sa edoxabán vylučuje do materského mlieka. Edoxaban Viatriis je preto počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu.

Fertilita

Nevykonal sa žiadne špecifické štúdie s edoxabánom u ľudí na hodnotenie vplyvov na fertilitu. V štúdií fertility na samcoch a samiciach potkanov sa žiadne účinky nepozorovali (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Edoxaban Viatriis nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil edoxabánu je založený na dvoch štúdiách fázy 3 (21 105 pacientov s NVAf a 8 292 pacientov s VTE (DVT a PE)) a na skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie spojené s liečbou edoxabánom sú epistaxa (7,7 %), hematória (6,9 %) a anémia (5,3 %).

Krvácanie sa môže vyskytnúť na ktoromkoľvek mieste a môže byť závažné a dokonca smrteľné (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 3 uvádza zoznam nežiaducich reakcií z dvoch kľúčových štúdií fázy 3 u pacientov s VTE a NVAf v kombinácii pre obe indikácie a nežiaduce liekové reakcie identifikované po uvedení lieku na trh. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Zoznam nežiaducich reakcií pre NVAf a VTE

Trieda orgánových systémov	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Anémia	Časté
Trombocytopénia	Menej časté
Poruchy imunitného systému	
Hypersenzitivita	Menej časté
Anafylaktická reakcia	Zriedkavé
Alergický edém	Zriedkavé
Poruchy nervového systému	
Závraty	Časté
Bolesť hlavy	Časté
Intrakraniálne krvácanie (<i>intracranial haemorrhage</i> , ICH)	Menej časté
Subarachnoidálne krvácanie	Zriedkavé
Poruchy oka	
Konjunktiválne krvácanie/krvácanie do sklér	Menej časté
Intraokulárne krvácanie	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Perikardiálne krvácanie	Zriedkavé
Poruchy ciev	
Iné krvácanie	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Epistaxa	Časté
Hemoptýza	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Bolesť brucha	Časté
Krvácanie do dolného gastrointestinálneho traktu	Časté
Krvácanie do horného gastrointestinálneho traktu	Časté
Orálne/Faryngeálne krvácanie	Časté
Nauzea	Časté
Retroperitoneálne krvácanie	Zriedkavé
Poruchy pečene a žľových ciest	
Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	Časté
Zvýšenie gamaglutamyltransferázy	Časté
Zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi	Menej časté
Zvýšenie transamináz	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Krvácanie do kožných mäkkých tkanív	Časté
Vyrážka	Časté
Pruritus	Časté

Urtikária	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Intramuskulárne krvácanie (bez kompartment syndrómu)	Zriedkavé
Intraartikulárne krvácanie	Zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	
Makroskopická hematuria/uretrálne krvácanie	Časté
Nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami	Neznáme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Vaginálne krvácanie ¹	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Krvácanie v mieste vpichu	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene	Časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Krvácanie v mieste chirurgického zákroku	Menej časté
Subdurálne krvácanie	Zriedkavé
Krvácanie počas výkonu	Zriedkavé

¹ Hlásené frekvencie sú založené na ženskej populácii v klinických štúdiách. Vaginálne krvácanie bolo hlásené často u žien vo veku menej ako 50 rokov, zatiaľ čo u žien vo veku nad 50 rokov bolo menej časté.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hemoragická anémia

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku môže byť užívanie edoxabánu spojené so zvýšeným rizikom okultného alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže viesť k posthemoragickej anémii. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane fatálneho následku) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9).

V klinických štúdiách sa mukózne krvácanie (napr. epistaxa, gastrointestinálne krvácanie, urogenitálne krvácanie) a anémia pozorovali častejšie počas dlhodobej liečby edoxabánom v porovnaní s liečbou VKA. Okrem primeraného klinického dohľadu by teda mohlo byť užitočné laboratórne vyšetrenie hemoglobínu/hematokritu na zistenie okultného krvácania, ak sa to považuje za vhodné. Riziko krvácania môže byť zvýšené u určitých skupín pacientov, napr. u pacientov s nekontrolovanou závažnou arteriálnou hypertenziou a/alebo so súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri časť 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Hemoragické komplikácie sa môžu prejaviť ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo nevysvetliteľný opuch, dyspnoe a nevysvetliteľný šok.

V súvislosti s užívaním edoxabánu boli hlásené známe sekundárne komplikácie závažného krvácania, ako je kompartment syndróm a zlyhanie obličiek z dôvodu hypoperfúzie alebo nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami. Preto je pri hodnotení stavu každého pacienta, ktorý užíva antikoagulačnú liečbu, potrebné zvážiť možnosť krvácania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť edoxabánu bola hodnotená v dvoch štúdiách fázy 3 (Hokusai VTE PEDIATRIS a ENNOBLE-ATE) u pediatrických pacientov od narodenia do veku menej ako 18 rokov s VTE (286 pacientov, 145 pacientov liečených edoxabánom) a srdcovými ochoreniami s rizikom trombotických príhod (167 pacientov, 109 pacientov liečených edoxabánom). Celkovo bol bezpečnostný profil u detí podobný ako v populácii dospelých pacientov (pozri tabuľku 3). Celkovo sa u 16,6 % pediatrických pacientov liečených edoxabánom z dôvodu VTE vyskytli nežiaduce reakcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie edoxabánom môže viesť ku krvácaniu. Skúsenosti s prípadmi predávkovania sú veľmi obmedzené.

Špecifické antidotum antagonizujúce farmakodynamický účinok edoxabánu nie je dostupné.

V prípade predávkovania edoxabánom možno na zníženie absorpcie zvážiť skoré podanie aktívneho uhlia. Toto odporúčanie je založené na štandardnej liečbe predávkovania liekmi a dostupných údajoch s podobnými zlúčeninami, keďže použitie aktívneho uhlia na zníženie absorpcie edoxabánu nebolo špecificky skúmané v klinickom programe edoxabánu.

Manažment krvácania

Ak sa u pacienta užívajúceho edoxabán vyskytne komplikácia krvácania, ďalšie podanie edoxabánu sa má odložiť alebo sa má liečba podľa potreby ukončiť. Edoxabán má polčas približne 10 až 14 hodín (pozri časť 5.2). Manažment má byť individuálny podľa závažnosti a miesta krvácania. Podľa potreby sa má použiť vhodná symptomatická liečba, ako je mechanická kompresia (napr. pri závažnej epistaxe), chirurgická hemostáza so zabezpečením kontroly krvácania, náhrada tekutín a hemodynamická podpora, krvné deriváty (jednotky erytrocytarnej masy alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od súvisiacej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty.

Pri život ohrozujúcom krvácaní, ktoré nemožno kontrolovať opatreniami, ako je transfúzia alebo hemostáza, sa ukázalo, že podanie 4-faktorového koncentráту protrombínového komplexu (*prothrombin complex concentrate*, PCC) v dávke 50 IU/kg viedlo k zvráteniu účinkov edoxabánu 30 minút po ukončení infúzie.

Môže sa zvážiť aj použitie rekombinantného faktora VIIa (r-FVIIa). S použitím tohto lieku u pacientov užívajúcich edoxabán sú však obmedzené klinické skúsenosti.

V prípade závažného krvácania je podľa možnosti dostupnosti potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na koaguláciu.

Neočakáva sa, že by protamínium-sulfát a vitamín K ovplyvnili antikoagulačnú aktivitu edoxabánu.

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím antifibrinolytík (kyselina tranexámová, kyselina aminokaprónová) u pacientov užívajúcich edoxabán. Neexistuje žiadne vedecké zdôvodnenie prínosu, ani skúsenosti s použitím systémových hemostatík (dezmpresín, aprotinín) u pacientov užívajúcich edoxabán. Vzhľadom na vysokú väzbu edoxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, priame inhibítory faktora Xa, ATC kód: B01AF03.

Mechanizmus účinku

Edoxabán je vysoko selektívny, priamy a reverzibilný inhibítor FXa, serínovej proteázy lokalizovanej v konečnej spoločnej dráhe koagulačnej kaskády. Edoxabán inhibuje voľný FXa a aktivitu protrombínázy. Inhibícia FXa v koagulačnej kaskáde redukuje tvorbu trombínu, predlžuje čas zrážania a redukuje riziko tvorby trombov.

Farmakodynamické účinky

Edoxabán vyvoláva rýchly nástup farmakodynamických účinkov v priebehu 1 – 2 hodín, čo zodpovedá maximálnej expozícii edoxabánu (c_{max}). Farmakodynamické účinky namerané analýzou

aktivity anti-FXa sú predvídateľné a korelujú s dávkou a koncentráciou edoxabánu. Ako výsledok inhibície FXa edoxabán tiež predlžuje čas zrážania v testoch ako je PT a aPTT. Zmeny pozorované v týchto testoch zrážanlivosti sa predpokladajú pri terapeutickej dávke, avšak tieto zmeny sú malé, s vysokým stupňom variability a nie sú užitočné pri monitorovaní antikoagulačného účinku edoxabánu.

Účinky markerov koagulácie pri prechode z rivaroxabánu, dabigatranu alebo apixabánu na edoxabán
V klinických farmakologických štúdiách dostávali zdraví účastníci rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne, dabigatran 150 mg dvakrát denne alebo apixabán 5 mg dvakrát denne, po ktorých nasledovala jednorazová dávka edoxabánu 60 mg na 4. deň. Meral sa účinok na PT a iné koagulačné biomarkery (napr. anti-FXa, aPTT). Po prechode na edoxabán na 4. deň bol PT ekvivalentný ku 3. dňu u rivaroxabánu a apixabánu. Pre dabigatran bola pozorovaná vyššia aktivita aPTT po podaní edoxabánu s predchádzajúcou liečbou dabigatranom v porovnaní s aktivitou po podaní samotného edoxabánu. Považuje sa to za dôsledok preklenovacieho vplyvu liečby dabigatranom, avšak toto nevedlo k predĺženiu času krvácania. Na základe týchto údajov sa pri prechode z týchto antikoagulancií na edoxabán môže prvá dávka edoxabánu začať v čase ďalšej plánovanej dávky predchádzajúceho antikoagulancia (pozri časť 4.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie

Klinický program edoxabánu pre fibriláciu predsiení bol navrhnutý na preukázanie účinnosti a bezpečnosti dvoch rôznych dávok v skupinách s edoxabánom v porovnaní s warfarínom na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a so stredným až vysokým rizikom cievnej mozgovej príhody a pri príhodách systémovej embólie (*systemic embolic events*, SEE).

V pivotalnej štúdii ENGAGE AF-TIMI 48 (udalosťami riadená fáza 3 multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito placebom kontrolovanej („double dummy“) štúdie s paralelnými skupinami) bolo 21 105 účastníkov s priemerným CHADS₂ skóre (kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek ≥ 75 rokov, diabetes mellitus, cievna mozgová príhoda) 2,8 randomizovaných buď do skupiny liečenej edoxabánom 30 mg jedenkrát denne alebo do skupiny liečenej edoxabánom 60 mg jedenkrát denne alebo do skupiny liečenej warfarínom. Účastníci v oboch liečebných skupinách edoxabánu mali dávky znížené na polovicu, ak bol prítomný jeden alebo viac z nasledujúcich klinických faktorov: stredne ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 30 – 50 ml/min), nízka telesná hmotnosť (≤ 60 kg) alebo súbežné užívanie špecifických inhibítorov P-gp (verapamil, chinidín, dronedarón).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola kombinácia cievnej mozgovej príhody a SEE. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali: kombináciu cievnej mozgovej príhody, SEE a kardiovaskulárnej (*cardiovascular*, CV) mortality; významné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (*major adverse cardiovascular event*, MACE), ktoré sú kombináciou nefatálneho infarktu myokardu (IM), nefatálnej cievnej mozgovej príhody, nefatálnej SEE a úmrtia z kardiovaskulárnych príčin alebo na krvácanie; kombináciou cievnej mozgovej príhody, SEE a mortality zo všetkých príčin.

Medián štúdie liekovej expozície pre obe skupiny liečené edoxabánom 60 mg aj 30 mg bol 2,5 roka. Medián následného sledovania štúdie pre obe skupiny liečené edoxabánom 60 mg aj 30 mg bol 2,8 roka. Medián expozície v skupine liečenej edoxabánom 60 mg bol 15 471 pacientorokov, v skupine liečenej edoxabánom 30 mg bol 15 840 a medián následného sledovania v skupine liečenej edoxabánom 60 mg bol 19 191 pacientorokov, v skupine liečenej edoxabánom 30 mg bol 19 216.

V skupine liečenej warfarínom bol medián TTR (*time in therapeutic range*, čas v terapeutickom rozmedzí, INR 2,0 – 3,0) 68,4 %.

Hlavná analýza účinnosti bola zameraná na preukázanie non-inferiority edoxabánu oproti warfarínu pri prvej cievnej mozgovej príhode alebo SEE počas liečby alebo do 3 dní od podania poslednej dávky v modifikovanej intention-to-treat (mITT) populácii. Edoxabán 60 mg bol non-inferiorný voči

warfarínu v primárnom cieľovom ukazovateli účinnosti, cievnej mozgovej príhody alebo SEE (horná hranica 97,5 % IS pre pomer rizík (*hazard ratio*, HR) bol pod vopred stanovenou hranicou non-inferiority 1,38) (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Cievne mozgové príhody a SEE v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 – mITT, počas liečby

Primárny cieľový ukazovateľ	Edoxabán 60 mg (znižená dávka 30 mg) (N = 7 012)	Warfarín (N = 7 012)
Prvá cievna mozgová príhoda/SEE^a		
n	182	232
Výskyt príhod (%/rok) ^b	1,18	1,50
HR (97,5 % IS)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-hodnota non-inferiority ^c	< 0,0001	
Prvá ischemická cievna mozgová príhoda		
n	135	144
Výskyt príhod (%/rok) ^b	0,87	0,93
HR (95 % IS)	0,94 (0,75; 1,19)	
Prvá hemoragická cievna mozgová príhoda		
n	40	76
Výskyt príhod (%/rok) ^b	0,26	0,49
HR (95 % IS)	0,53 (0,36; 0,78)	
Prvá SEE		
n (%/rok) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95 % IS)	0,62 (0,26; 1,50)	

Skratky: HR = pomer rizík verus warfarín, IS = interval spoľahlivosti, n = počet príhod, mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat, N = počet účastníkov v mITT populácii, SEE = systémová embolická príhoda.

^a Účastník môže byť zastúpený vo viacerých radoch.

^b Výskyt príhod (%/rok) je prepočítaný ako počet príhod/expozícia pacientorokov.

^c Obojstranná p-hodnota je založená na hranici non-inferiority 1,38.

Počas celého sledovaného obdobia v ITT populácii (analýza nastavená na preukázanie superiority) došlo k hodnotenej cievnej mozgovej príhode alebo SEE u 296 účastníkov v skupine s edoxabánom 60 mg (1,57 % ročne) a u 337 účastníkov v skupine s warfarínom (1,80 % ročne). V porovnaní s účastníkmi liečenými warfarínom bol HR v skupine s edoxabánom 60 mg 0,87 (99 % IS: 0,71; 1,07; p = 0,08 pre superioritu).

V analýzach podskupín, u účastníkov v skupine liečenej 60 mg, u ktorých bola dávka v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 znížená na 30 mg (pre telesnú hmotnosť ≤ 60 kg, stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek alebo súbežné užívanie inhibítorov P-gp), bola miera výskytu príhod: 2,29 % za rok pre primárny cieľový ukazovateľ, v porovnaní s mierou výskytu príhod 2,66 % za rok pre zodpovedajúcich účastníkov v skupine liečenej warfarínom [HR (95 % IS): 0,86 (0,66; 1,13)].

Výsledky účinnosti u vopred špecifikovaných hlavných podskupín (so znížením dávky podľa potreby) vrátane veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, stavu renálnych funkcií, predchádzajúcej cievnej mozgovej príhody alebo TIA, diabetu a inhibítorov P-gp boli všeobecne v súlade s primárnymi výsledkami účinnosti pre celkovú populáciu v klinickom skúšaní.

HR (edoxabán 60 mg verus warfarín) pre primárny cieľový ukazovateľ v strediskách s nižším priemerným časom dosiahnutia INR v terapeutickom rozmedzí (INR TTR) pre warfarín bol 0,73 – 0,80 pre 3 najnižšie kvartily (INR TTR ≤ 57,7 % až ≤ 73,9 %). V strediskách s najlepšou kontrolou liečby warfarínom to bolo 1,07 (4. kvartil s > 73,9 % hodnotami INR v terapeutickom rozmedzí).

Medzi účinkami edoxabánu versus warfarínu na hlavný výstup štúdie (cievna mozgová príhoda/SEE) a na renálnu funkciu (p-hodnota 0,0042, mITT, celkové obdobie štúdie) bola štatisticky významná interakcia.

Tabuľka 5 ukazuje ischemické cievne mozgové príhody/SEE podľa kategórie CrCl u pacientov s NVAf v ENGAGE AF-TIMI 48. Pri zvyšujúcom sa CrCl sa výskyt príhod znižuje v oboch liečebných skupinách.

Tabuľka 5: Počet ischemických cievnych mozgových príhod/SEE podľa kategórie CrCl v ENGAGE AF-TIMI 48, mITT analyzovaný súbor celkového obdobia štúdie

CrCl podskupina (ml/min)	Edoxabán 60 mg (N = 7 012)			Warfarín (N = 7 012)			HR (95% IS)
	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1 30	63	1,89	1 30	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 až ≤ 70	2 09	85	1,51	2 10	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 až ≤ 90	1 66	45	0,99	1 70	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 až ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 až ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Skratky: CrCl = klírens kreatinínu, N = počet účastníkov v mITT populácii celkového obdobia štúdie, mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat, n = počet pacientov v podskupine, HR = pomer rizík verzus warfarín, IS = interval spoľahlivosti.

*HR nie je vypočítaný pri počte príhod < 5 v jednej liečebnej skupine.

V rámci podskupín renálnych funkcií boli výsledky sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti v súlade s tými pre primárny cieľový ukazovateľ.

Testy superiority boli vykonané počas celkového obdobia intention-to-treat (ITT) štúdie. Cievna mozgová príhoda a SEE sa objavili u menšieho počtu účastníkov v skupine liečenej edoxabánom 60 mg ako v skupine liečenej warfarínom (1,57 % a 1,80 % za rok, v uvedenom poradí), s HR 0,87 (99 % IS: 0,71; 1,07; p = 0,0807 pre superioritu).

Vopred stanovené kombinované cieľové ukazovatele pre porovnanie skupiny liečenej edoxabánom 60 mg a warfarínom boli HR (99 % IS) pre cievnu mozgovú príhodu, SEE a KV mortalitu 0,87 (0,76; 0,99), pre MACE 0,89 (0,78; 1,00) a cievnu mozgovú príhodu, SEE a úmrtnosť z akýchkoľvek príčin 0,90 (0,80, 1,01).

Výsledky pre úmrtnosť z akýchkoľvek príčin (posudzované úmrtia) v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 boli 769 (3,99 % ročne) u účastníkov užívajúcich edoxabán 60 mg (znížená dávka 30 mg) v porovnaní s 836 (4,35 % ročne) pre warfarín [HR (95 % IS): 0,91 (0,83; 1,01)].

Úmrtnosť z akýchkoľvek príčin (posudzované úmrtia) u renálnych podskupín (edoxabán versus warfarín): CrCl 30 až ≤ 50 ml/min [HR (95 % IS): 0,81 (0,68; 0,97)], CrCl > 50 až < 80 ml/min [HR (95 % IS): 0,87 (0,75; 1,02)], CrCl ≥ 80 ml/min [HR (95 % IS): 1,15 (0,95; 1,40)].

Edoxabán 60 mg (znížená dávka 30 mg) viedol k zníženej miere kardiovaskulárnej mortality v porovnaní s warfarínom [HR (95 % IS): 0,86 (0,77; 0,97)].

Posudzované údaje účinnosti pre kardiovaskulárnu mortalitu u renálnych podskupín (edoxabán versus warfarín): CrCl 30 až ≤ 50 ml/min [HR (95 % IS): 0,80 (0,65; 0,99)], CrCl > 50 až < 80 ml/min [HR (95 % IS): 0,75 (0,62; 0,90)], CrCl ≥ 80 ml/min [HR (95 % IS): 1,16 (0,92; 1,46)].

Primárnym cieľovým ukazovateľom bezpečnosti bolo závažné krvácanie.

V skupine liečenej edoxabánom 60 mg došlo k významnému zníženiu rizika pri závažnom krvácaní v porovnaní so skupinou liečenou warfarínom (2,75 % a 3,43 % ročne, v uvedenom poradí) [HR (95 % IS): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], ICH (0,39 % a 0,85 % ročne, v uvedenom poradí) [HR (95 % IS): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001], a iných typov krvácania (tabuľka 6).

Zníženie počtu fatálneho krvácania bolo tiež významné v skupine liečenej edoxabánom 60 mg v porovnaní so skupinou liečenou warfarínom (0,21 % a 0,38 %) [HR (95 % IS): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 pre superioritu], primárne kvôli zníženiu fatálneho ICH krvácania [HR (95 % IS): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

Tabuľka 6: Udalosti krvácania v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 – bezpečnostná analýza počas obdobia liečby

	Edoxabán 60 mg (znižovaná dávka 30 mg) (N = 7 012)	Warfarín (N = 7 012)
Závažné krvácanie		
n	418	524
Výskyt príhod (%/rok) ^a	2,75	3,43
HR (95 % IS)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-hodnota	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Výskyt príhod (%/rok) ^a	0,39	0,85
HR (95 % IS)	0,47 (0,34; 0,63)	
Smrteľné krvácanie		
n	32	59
Výskyt príhod (%/rok) ^a	0,21	0,38
HR (95 % IS)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM krvácanie		
n	1 214	1 396
Výskyt príhod (%/rok) ^a	8,67	10,15
HR (95 % IS)	0,86 (0,80; 0,93)	
Akékoľvek potvrdené krvácanie^c		
n	1 865	2 114
Výskyt príhod (%/rok) ^a	14,15	16,40
HR (95 % IS)	0,87 (0,82; 0,92)	

Skratky: ICH = intrakraniálne krvácanie, HR = pomer rizík verus warfarín, IS = interval spoľahlivosti, CRNM = klinicky významné nezávažné (*clinically relevant non-major*), n = počet účastníkov s udalosťami, N = počet účastníkov v populácii na bezpečnostnú analýzu.

^a Výskyt príhod (%/rok) je prepočítaný ako počet príhod/expozícia pacientorokov.

^b ICH zahŕňa primárnu hemoragickú cievnu mozgovú prírodu, subarachnoidálne krvácanie, epi- /subdurálne krvácanie a ischemickú cievnu mozgovú prírodu s významnou konverziou na hemorágiu. Všetky prípady ICH hlásené prostredníctvom elektronických formulárov hlásenia udalosti (*electronic case report form, eCRF*) hodnotenia cerebrovaskulárneho a neintrakraniálneho krvácania potvrdené hodnotiteľom, sú zahrnuté v počte ICH.

^c Akékoľvek potvrdené krvácanie vrátane tých, ktoré boli hodnotiteľom definované ako klinicky zjavné.

Poznámka: Účastník štúdie môže byť zahrnutý do viacerých subkategórií ak u neho došlo k príhode v týchto kategóriách.

Prvá príhoda z každej kategórie je zahrnutá v analýze.

Tabuľky 7, 8 a 9 ukazujú príhody závažného, smrteľného a intrakraniálneho krvácania, v uvedenom poradí, podľa kategórie CrCl u pacientov s NVAF v ENGAGE AF-TIMI 48. Pri zvyšujúcom sa CrCl sa výskyt príhod znižuje v oboch liečebných skupinách.

Tabuľka 7: Počet príhod závažného krvácania podľa kategórie CrCl v ENGAGE AF-TIMI 48, bezpečnostná analýza počas obdobia liečby^a

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

Tabuľka 8: Počet príhod fatálneho krvácania podľa kategórie CrCl v ENGAGE AF-TIMI 48, bezpečnostná analýza počas obdobia liečby^a

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

Tabuľka 9: Počet príhod intrakraniálneho krvácania podľa kategórie CrCl v ENGAGE AF-TIMI 48, bezpečnostná analýza počas obdobia liečby^a

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

Skratky: N = počet účastníkov v mITT populácii celkového obdobia štúdie, mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat, n = počet pacientov v podskupine, HR = pomer rizík verus warfarín; IS = interval spoľahlivosti.

*HR nie je vypočítaný pri počte príhod < 5 v jednej liečebnej skupine.

^a Obdobie liečby: Čas od prvej dávky skúšaného lieku do poslednej dávky plus 3 dni.

V analýzach podskupín štúdie ENGAGE AF-TIMI 48 sa u účastníkov v skupine liečenej dávkou 60 mg, u ktorých bola dávka znížená na 30 mg z dôvodu telesnej hmotnosti ≤ 60 kg, stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek alebo súbežného užívania inhibítorov P-gp, vyskytli príhody závažného krvácania u 104 účastníkov so zníženou dávkou edoxabánu na 30 mg (3,05 % ročne) a u 166 účastníkov so zníženou dávkou warfarínu (4,85 % ročne) [HR (95 % IS): 0,63 (0,50; 0,81)].

V štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 došlo k výraznému zlepšeniu čistého klinického výsledku (prvá cievna mozgová príhoda, SEE, významné krvácanie alebo mortalita z akýchkoľvek príčin; mITT populácia, celkové obdobie štúdie) v prospech edoxabánu, HR (95 % IS): 0,89 (0,83; 0,96), $p = 0,0024$, pri porovnávaní skupiny liečenej edoxabánom 60 mg a warfarínom.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentných DVT a PE (VTE)

Klinický program edoxabánu pre VTE bol navrhnutý na preukázanie účinnosti a bezpečnosti edoxabánu pri liečbe DVT a PE a pri prevencii rekurentných DVT a PE.

V pivotnej štúdiu Hokusai-VTE bolo 8 292 účastníkov randomizovaných na počiatočnú liečbu heparínom (enoxaparín alebo nefrakcionovaný heparín) s následnou liečbou edoxabánom 60 mg jedenkrát denne alebo komparátorom. V porovnávacom ramene dostávali účastníci začiatkovú liečbu heparínom súbežne s warfarínom, titrovanú na cieľovú hodnotu INR 2,0 až 3,0, s následnou liečbou samotným warfarínom. Trvanie liečby bolo od 3 mesiacov do 12 mesiacov, ktorú učil skúšajúci na základe klinických parametrov pacienta.

Väčšina pacientov liečených edoxabánom boli belosi (69,6 %) a aziati (21,0 %), 3,8 % boli černosi a 5,3 % bolo kategorizovaných ako iná rasa.

Trvanie liečby bolo najmenej 3 mesiace pre 3 718 (91,6 %) účastníkov liečených edoxabánom versus 3 727 (91,4 %) účastníkov liečených warfarínom; aspoň 6 mesiacov pre 3 495 (86,1 %) účastníkov liečených edoxabánom versus 3 491 (85,6 %) účastníkov liečených warfarínom a 12 mesiacov pre 1 643 (40,5 %) účastníkov liečených edoxabánom versus 1 659 (40,4 %) účastníkov liečených warfarínom.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola rekurencia symptomatického VTE, definovaná ako kombinácia rekurentnej symptomatickej DVT, nefatálnej symptomatickej PE a fatálnej PE u účastníkov počas 12-mesačného obdobia štúdie. Sekundárne výsledky účinnosti zahŕňali kombináciu klinického výsledku rekurentného VTE a mortality z akýchkoľvek príčin.

Edoxabán 30 mg jedenkrát denne bol používaný u účastníkov s jedným alebo viacerými nasledujúcimi klinickými faktormi: stredne ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 30 – 50 ml/min); telesná hmotnosť ≤ 60 kg; súbežné použitie určitých inhibítorov P-gp.

V štúdiu Hokusai-VTE (tabuľka 10) bola preukázaná non-inferiorita edoxabánu oproti warfarínu pre primárny ukazovateľ účinnosti, rekurentný VTE, ku ktorému došlo u 130 z 4 118 účastníkov (3,2 %) v skupine edoxabánu oproti 146 z 4 122 účastníkov (3,5 %) v skupine s warfarínom, [HR (95 % IS): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ pre non-inferioritu]. V skupine liečenej warfarínom bol medián TTR (INR 2,0 - 3,0) 65,6 %. U pacientov s PE (s DVT alebo bez DVT) 47 (2,8 %) účastníkov s edoxabánom a 65 účastníkov (3,9 %) s warfarínom malo rekurentný VTE [HR (95 % IS): 0,73 (0,5; 1,06)].

Tabuľka 10: Výsledky účinnosti štúdie Hokusai VTE - mITT populácie, celková doba štúdie

Primárny ukazovateľ ^a	Edoxabán 60 mg (znížená dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarín (N = 4 122)	Edoxabán vs Warfarín HR (95 % IS) ^b p-hodnota ^c
Všetci účastníci so symptomatickým rekurentným VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-hodnota < 0,0001 (non-inferiorita)

PE s alebo bez DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fatálna PE alebo smrť, kde PE nemožno vylúčiť	24 (0,6)	24 (0,6)	
Nefatálna PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Iba DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; DVT = hlboká venózna trombóza ; mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat; HR = pomer rizík verus warfarín; n = počet účastníkov s príhodami;

N = počet účastníkov v mITT populácii; PE = pľúcna embólia; VTE = venózne tromboembolické príhody.

^a Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti je posudzovaný symptomatický rekurentný VTE (t.j. kompozitný ukazovateľ DVT, nefatálnej PE a fatálnej PE).

^b HR, obojstranné IS sú založené na Coxovom regresnom modeli proporcionálnych rizík, vrátane liečby a na nasledujúcich randomizovaných stratifikačných faktoroch ako premenných: prítomná diagnóza (PE s alebo bez DVT, iba DVT), rizikové faktory na začiatku (dočasné faktory, všetky ostatné) a potreba edoxabánu 30 mg/edoxabárovej placebovej dávky pri randomizácii (áno/nie).

^c p-hodnota je pre vopred definovanú hranicu non-inferiority 1,5.

U účastníkov, ktorým bola dávka znížená na 30 mg (predovšetkým kvôli nízkej telesnej hmotnosti alebo renálnej funkcii) malo 15 (2,1 %) účastníkov liečených edoxabánom a 22 (3,1 %) účastníkov liečených warfarínom rekurentný VTE [HR (95 % IS): 0,69 (0,36; 1,34)].

Sekundárny kombinovaný cieľový ukazovateľ rekurentného VTE a mortality z akýchkoľvek príčin sa vyskytol u 138 účastníkov (3,4 %) v skupine s edoxabánom a 158 účastníkov (3,9 %) v skupine s warfarínom [HR (95 % IS): 0,87 (0,70; 1,10)].

Výsledky mortality z akýchkoľvek príčin (posudzované úmrtia) v Hokusai-VTE boli 136 (3,3 %) pre účastníkov užívajúcich edoxabán 60 mg (znížená dávka 30 mg) v porovnaní so 130 (3,2 %) účastníkmi užívajúcimi warfarín.

V analýze vopred špecifikovaných podskupín účastníkov s PE bolo 447 (30,6 %) účastníkov liečených edoxabánom a 483 (32,2 %) účastníkov liečených warfarínom identifikovaných s diagnózou PE a s hodnotou N-terminálneho pro-B-typu nátriuretického peptidu (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml. Primárny výsledok účinnosti sa objavil u 14 (3,1 %) účastníkov s edoxabánom a 30 (6,2 %) účastníkov s warfarínom [HR (95 % IS): 0,50 (0,26; 0,94)].

Výsledky účinnosti u vopred špecifikovaných hlavných podskupín (so znížením dávky podľa potreby) vrátane veku, telesnej hmotnosti, pohlavia a stavu renálnej funkcie boli v súlade s výsledkami primárneho ukazovateľa účinnosti pre celkovú populáciu v klinickom skúšaní.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bezpečnosti bolo klinicky významné krvácanie (závažné alebo klinicky významné nezávažné).

Tabuľka 11 sumarizuje posudzované príhody krvácania pre bezpečnostnú analýzu nastavenú na dobu liečby. V skupine liečenej edoxabánom došlo k výraznému zníženiu rizika, v porovnaní so skupinou liečenou warfarínom pre primárny cieľový ukazovateľ bezpečnosti klinicky významného krvácania, kombináciu závažného krvácania alebo klinicky významného nezávažného (*clinically relevant non-major*, CRNM) krvácania, čo sa objavilo u 349 zo 4 118 účastníkov (8,5 %) v skupine s edoxabánom a u 423 zo 4 122 účastníkov (10,3 %) v skupine s warfarínom [HR (95 % IS): 0,81 (0,71; 0,94); $p = 0,004$ pre superioritu].

Tabuľka 11: Príhody krvácania v štúdiu Hokusai-VTE – bezpečnostná analýza obdobia liečby^a

	Edoxabán 60 mg (znížená dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarín (N = 4 122)
Klinicky významné krvácanie (Závažné a CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)

HR (95 % IS)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-hodnota	0,004 (pre superioritu)	
Závažné krvácanie n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95 % IS)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH fatálne	0	6 (0,1)
ICH nefatálne	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM krvácanie		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % IS)	0,80 (0,68; 0,93)	
Všetky krvácania		
n	895 (21,7)	1,056 (25,6)
HR (95 % IS)	0,82 (0,75; 0,90)	

Skratky: ICH = intrakraniálne krvácanie, HR = pomer rizík verus warfarín; IS = interval spoľahlivosti;

N = počet účastníkov v bezpečnostnej populácii; n = počet príhod; CRNM = klinicky významné nežávažné

^a Obdobie počas liečby: Čas od prvej dávky skúšaného lieku do poslednej dávky plus 3 dni.

^b Primárny cieľový ukazovateľ bezpečnosti: Klinicky významné krvácanie (kombinácia závažného a klinicky významného nežávažného krvácania).

V analýze podskupín štúdie Hokusai-VTE malo závažné krvácanie alebo udalosti CRNM krvácania 58 (7,9 %) účastníkov so zníženou dávkou 30 mg z dôvodu telesnej hmotnosti ≤ 60 kg, stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek alebo súbežného užívania inhibítorov P-gp, a 92 (12,8 %) účastníkov užívajúcich warfarín [HR (95 %): 0,62 (0,44; 0,86)].

V štúdiu Hokusai-VTE bol čistý klinický výsledok (rekurentný VTE, závažné krvácanie, úmrtnosť z akýchkoľvek príčin; mITT populácia, celkové obdobie štúdie) HR (95 % IS) 1,00 (0,85; 1,18), pri porovnávaní edoxabánu s warfarínom.

Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a vysokým CrCl (CrCl > 100 ml/min)

Špecializované, randomizované, dvojito zaslepené skúšanie (E314) sa uskutočnilo u 607 pacientov s NVAF a vysokým CrCl (CrCl > 100 ml/min merané pomocou Cockcroftovej-Gaultovej metódy), malo primárny cieľ zhodnotiť farmakokinetiku/farmakodynamiku (PK/PD) edoxabánu v dávke 60 mg jedenkrát denne v porovnaní s dávkou 75 mg jedenkrát denne. Spolu s primárnym cieľom zhodnotiť PK/PD zahŕňala štúdia zhodnotenie klinických cieľových ukazovateľov cievnej mozgovej príhody a krvácanie v priebehu 12-mesačného obdobia liečby.

Podľa predpokladu došlo pri dávke 75 mg jedenkrát denne v podskupine s vysokým CrCl (> 100 ml/min) k približne 25 % zvýšeniu expozície v porovnaní s dávkou 60 mg edoxabánu jedenkrát denne.

Počet účastníkov, u ktorých došlo k výskytu posudzovaného kombinovaného cieľového ukazovateľa účinnosti zloženého z cievnej mozgovej príhody/transitórnej ischemickej príhody (TIA)/systémovej embolickej príhody (SEE), bol obmedzený a zahŕňal 2 prípady cievnej mozgovej príhody v skupine s edoxabánom 60 mg (0,7 %; 95 % IS: 0,1 % až 2,4 %) a 3 prípady cievnej mozgovej príhody v skupine s edoxabánom 75 mg (1 %; 95 % IS: 0,2 % až 2,9 %).

Posudzované prípady závažného krvácania sa vyskytli u 2 účastníkov (0,7 %; 95 % IS: 0,1 % až 2,4 %) v skupine s edoxabánom 60 mg v porovnaní s 3 účastníkmi (1 %; 95 % IS: 0,2 % až 2,9 %) v skupine s edoxabánom 75 mg. Jeden z 2 prípadov závažného krvácania v skupine s edoxabánom 60 mg bol v kritickej oblasti/kritickom orgáne (intraokulárne) a druhé závažné krvácanie bolo intramuskulárne. Dva z 3 prípadov závažného krvácania v skupine s edoxabánom 75 mg boli v kritickej oblasti/kritickom orgáne (intracerebrálne/1 smrteľné) a 1 krvácanie bolo v hornej časti gastrointestinálneho traktu (GI) (život ohrozujúce). Taktiež sa vyskytlo 9 (3 %) klinicky významných nežávažných krvácaní (CRNM) v skupine s edoxabánom 60 mg a 7 (2,3 %) CRNM krvácaní v skupine s edoxabánom 75 mg.

Okrem klinického skúšania E314 sa uskutočnila prospektívna, medzinárodná, multicentrická, postregistračná, observačná štúdia (ETNA-AF) v 10 európskych krajinách so 13 980 zaradenými účastníkmi. V rámci tejto populácie malo 1 826 účastníkov CrCl > 100 ml/min a bol im podávaný edoxabán 60 mg podľa kritérií dávkovania určených v súhrne charakteristických vlastností lieku. Ročná miera výskytov kombinácie ischemickej cievnej mozgovej príhody alebo systémovej embólie boli 0,39 %/rok a udalosti závažného krvácania 0,73 %/rok.

Vzhľadom na súhrn údajov z ENGAGE AF, E314 a ETNA-AF sa očakáva, že pacienti s NVAF a vysokým CrCl budú mať pri liečbe edoxabánom 60 mg ročnú mieru ischemickej cievnej mozgovej príhody/systémovej embólie ≤ 1 %. Zvýšením dávky nad 60 mg u pacientov s NVAF a vysokým CrCl (> 100 ml/min) sa neočakáva vyššia ochrana pred cievnu mozgovou príhodou a toto zvýšenie sa môže spájať s nárastom nežiaducich udalostí. Preto sa u týchto pacientov po dôkladnom individuálnom zhodnotení tromboembolickeho rizika a rizika krvácania odporúča režim 60 mg edoxabánu jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Pacienti podstupujúci kardioverziu

Multicentrická, prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia so zaslepeným hodnotením cieľového ukazovateľa (ENSURE-AF) uskutočnená u 2 199 randomizovaných účastníkov (bez predchádzajúcej antikoagulačnej liečby a predliečeni), u ktorých bola prítomná NVAF plánovaná na kardioverziu, porovnávala edoxabán 60 mg jedenkrát denne s enoxaparínom/warfarínom na udržanie INR v terapeutickom rozmedzí 2,0 – 3,0 (randomizácia 1:1), priemerné TTR pri warfaríne bolo 70,8 %. Celkovo 2 149 účastníkov bolo liečených buď edoxabánom (N = 1 067) alebo enoxaparínom/warfarínom (N = 1 082). Účastníci v skupine s liečbou edoxabánom dostávali 30 mg jedenkrát denne, ak boli prítomné jeden alebo viac z nasledujúcich klinických faktorov: stredne ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 30 – 50 ml/min), nízka telesná hmotnosť (≤ 60 kg) alebo súbežné použitie špecifických inhibítorov P-gp. U väčšiny účastníkov v skupinách s edoxabánom a warfarínom bola vykonaná kardioverzia (83,7 % a 78,9 %, v uvedenom poradí) alebo u nich došlo k spontánnej konverzii (6,6 % a 8,6 %, v uvedenom poradí). Bola použitá kardioverzia s využitím TEE (do 3 dní od začatia liečby) alebo konvenčná kardioverzia (najmenej 21 dní pred liečbou). Po kardioverzii účastníci pokračovali v liečbe 28 dní.

Primárny ukazovateľ účinnosti pozostával z kombinácie všetkých cievnych mozgových príhod, SEE, IM a KV mortality. Celkovo sa vyskytlo 5 (0,5 %, 95 % IS 0,15 % – 1,06 %) udalostí v skupine účastníkov s edoxabánom (N = 1 095) a 11 (1,0 % 95 % IS, 0,50 % – 1,78 %) udalostí v skupine s warfarínom (N = 1 104); miera pravdepodobnosti (*odds ratio*, OR) 0,46 (95 % IS 0,12 – 1,43); súbor na analýzu ITT populácie za celkové obdobie štúdie s priemerným trvaním 66 dní.

Primárny ukazovateľ bezpečnosti pozostával zo závažného krvácania a CRNM krvácania. Celkovo sa vyskytlo 16 (1,5 %, 95 % IS 0,86 % - 2,42 %) udalostí v skupine účastníkov s edoxabánom (N = 1 067) a 11 (1,0 %, 95 % IS 0,51 % - 1,81 %) udalostí v skupine s warfarínom (N = 1 082); miera pravdepodobnosti 1,48 (95 % IS 0,64 - 3,55); súbor na analýzu bezpečnosti počas obdobia liečby.

Táto výskumná štúdia preukázala nízku mieru závažného krvácania, CRNM krvácania a tromboembólie v dvoch liečebných skupinách pri vykonaní kardioverzie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť, účinnosť, farmakokinetika a farmakodynamika edoxabánu u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do 18 rokov s VTE a srdcovými ochoreniami s rizikom trombotických udalostí sa hodnotili v dvoch štúdiách fázy 3, Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE (pozri časť 4.2). Pivotalná pediatrická štúdia Hokusai VTE PEDIATRICS je opísaná nižšie.

Pivotalná štúdia (Hokusai VTE PEDIATRICS) bola otvorená, randomizovaná, multicentrická, kontrolovaná štúdia fázy 3 na vyhodnotenie farmakokinetiky a farmakodynamiky edoxabánu a porovnanie účinnosti a bezpečnosti edoxabánu so štandardnou antikoagulačnou liečbou (kontrolnou skupinou) u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do menej ako 18 rokov s potvrdeným venóznym tromboembolizmom (VTE).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bol kombinovaný cieľový ukazovateľ zložený zo symptomatického rekurentného venózneho tromboembolického ochorenia, úmrtia v dôsledku VTE a žiadnej zmeny alebo rozšírenia trombotickej záťaže počas obdobia prvých 3 mesiacov (plánované trvanie liečby bolo 6 až 12 týždňov pre pediatrických pacientov vo veku od narodenia do menej ako 6 mesiacov).

Dávky edoxabánu testované v štúdiu Hokusai VTE PEDIATRICS boli stanovené podľa veku a telesnej hmotnosti. Zníženia dávok sa odporúčali na základe klinických faktorov zahŕňajúcich funkciu obličiek a súbežné užívanie inhibítorov P-gp (tabuľka 12).

Tabuľka 12: Dávka edoxabánu testovaná v štúdiu Hokusai VTE PEDIATRICS

Vek k dátumu udelenia súhlasu	Telesná hmotnosť	Dávka (tableta) ^a	Dávka (suspenzia) ^a	Zníženie dávky ^b
12 rokov až < 18 rokov	≥ 60 kg	60 mg	Neaplikovateľné	45 mg
	≥ 30 a < 60 kg	45 mg	Neaplikovateľné	30 mg
	< 5. percentil pre daný vek	30 mg	Neaplikovateľné	Neaplikovateľné
6 rokov až < 12 rokov	< 60 kg; dávkovanie na základe mg/kg	Neaplikovateľné	1,2 mg/kg (najviac 45 mg)	0,8 mg/kg (najviac 45 mg)
2 roky až < 6 rokov	Dávkovanie na základe mg/kg	Neaplikovateľné	1,4 mg/kg (najviac 45 mg)	0,7 mg/kg (najviac 24 mg)
6 mesiacov až < 2 roky	Dávkovanie na základe mg/kg	Neaplikovateľné	1,5 mg/kg (najviac 45 mg)	0,75 mg/kg (najviac 24 mg)
> 28 dní až < 6 mesiacov	Dávkovanie na základe mg/kg	Neaplikovateľné	0,8 mg/kg (najviac 12 mg)	0,4 mg/kg (najviac 6 mg)
Narodenie (38. týždeň tehotenstva) až ≤ 28 dní	Dávkovanie na základe mg/kg	Neaplikovateľné	0,4 mg/kg (najviac 6 mg)	0,4 mg/kg (najviac 6 mg)

^a Účastníci boli poučení, aby užívali edoxabán (tablety alebo granulát) perorálne raz denne, každý deň v rovnakom čase, s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa mali zapíť pohárom vody.

^b na základe klinických faktorov zahŕňajúcich funkciu obličiek (stredne ťažká a ťažká porucha funkcie obličiek s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (eGFR) 10 – 20, 20 – 35 a 30 – 50 ml/min/1,73 m² pre osoby vo veku > 4 týždne až ≤ 8 týždňov, > 8 týždňov až ≤ 2 roky, > 2 roky až ≤ 12 rokov, v uvedenom poradí; eGFR 35 – 55 ml/min/1,73 m² pre chlapcov vo veku > 12 rokov až < 18 rokov a eGFR 30 – 50 ml/min/1,73 m² pre dievčatá vo veku > 12 rokov až < 18 rokov) a súbežné užívanie inhibítorov P-gp (napr.: cyklosporínu, dronedarónu, erytromycínu, ketokonazolu).

Do štúdie bolo celkovo randomizovaných 290 účastníkov: 147 do skupiny s edoxabánom a 143 do kontrolnej skupiny so štandardnou liečbou, pričom 286 účastníkov užilo aspoň jednu dávku skúmaného lieku (mITT); 145 účastníkov v skupine s edoxabánom a 141 účastníkov v kontrolnej skupine. Približne polovica všetkých účastníkov bola mužského pohlavia (52,4 %) a väčšina liečených účastníkov boli belosi (177 [61,9 %] účastníkov). Priemerná telesná hmotnosť bola 45,35 kg a priemerná hodnota BMI bola 20,4 kg/m². Celkovo 167 (58,4 %) účastníkov spadalo do kohorty od 12 do < 18 rokov, 44 (15,4 %) účastníkov do kohorty od 6 do < 12 rokov, 31 (10,8 %) účastníkov do kohorty od 2 do < 6 rokov, 28 (9,8 %) účastníkov do kohorty od 6 mesiacov do < 2 rokov a 16 (5,6 %) účastníkov do kohorty od 0 do < 6 mesiacov. Celkovo 28 (19,3 %) detí v skupine s edoxabánom a 31 (22,0 %) detí v kontrolnej skupine malo v anamnéze výskyt novotvarov. Typom indexovej udalosti bola DVT s PE alebo bez PE u 125 (86,2 %) zo 145 detí v skupine s edoxabánom a u 121 (85,8 %) zo 141 detí v kontrolnej skupine, zatiaľ čo v ostatných prípadoch, u 20 (13,8 %) v skupine s edoxabánom a u 20 (14,2 %) v kontrolnej skupine, išlo o PE bez DVT. DVT bola

najčastejšie lokalizovaná v dolných končatinách (50 (34,5 %) prípadov v skupine s edoxabánom a 44 (31,2 %) prípadov v kontrolnej skupine), horných končatinách (22 (15,2 %) oproti 24 (17,0 %)) a v mozgovom žilovom splave (27 (18,6 %) oproti 21 (14,9 %)).

Pomer rizík (HR) pre skupinu s edoxabánom oproti kontrolnej skupine so štandardnou liečbou bol 1,01 (95 % IS: 0,59 až 1,72). Horná hranica 95 % IS (1,72) prekročila vopred stanovenú hranicu non-inferiority 1,5, preto sa non-inferiorita edoxabánu oproti štandardnej liečbe nepotvrdila (pozri tabuľku 13).

Tabuľka 13: Posudzovaný kombinovaný primárny cieľový ukazovateľ účinnosti – hlavné obdobie liečby (súbor na analýzu mITT)

	Edoxabán (N = 145)	Štandardná liečba (N = 141)
Počet účastníkov s udalosťami (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Symptomatický rekurentný VTE (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
PE bez alebo s DVT (n, %)	0	1 (0,7)
Fatálna PE (n, %)	0	0
Nefatálna PE (n, %)	0	1(0,7)
Len DVT (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Fatálna DVT (n, %)	0	0
Nefatálna DVT (n, %)	4 (2,8)	0
Neobjasnené úmrtie, pri ktorom nemožno vylúčiť VTE (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Žiadna zmena alebo rozšírenie trombotickej záťaže na základe výsledkov zobrazovacích vyšetrení (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Pomer rizík ^a	1,01	-
Obojstranný 95 % IS pre pomer rizík	(0,59; 1,72)	-

IS = interval spoľahlivosti; DVT = hlboká žilová trombóza; mITT = modifikovaná populácia intent- to-treat; PE = pľúcna embólia; VTE = venózy tromboembolizmus.

^a Pomer rizík edoxabánu a štandardnej liečby.

Poznámka: Posudzovaný kombinovaný primárny ukazovateľ účinnosti zahŕňa symptomatický rekurentný VTE, úmrtie v dôsledku VTE a žiadnu zmenu alebo rozšírenie trombotickej záťaže na základe výsledkov zobrazovacích vyšetrení.

Poznámka: Hlavné obdobie liečby je definované ako obdobie od randomizácie do návštevy v 3. mesiaci + 3 dni.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bezpečnosti bola kombinácia závažných a klinicky významných nežávažných (CRNM) udalostí krvácania, ktoré nastali počas hlavného obdobia liečby (3 mesiace + 3 dni).

Výsledky hodnotenia bezpečnosti boli porovnateľné medzi skupinou s edoxabánom a kontrolnou skupinou so štandardnou liečbou. Celkovo 3 (2,1 %) účastníci v skupine s edoxabánom a 5 (3,5 %) účastníkov v kontrolnej skupine zaznamenali aspoň 1 posudzovanú udalosť závažného a CRNM krvácania počas hlavného obdobia liečby a počas obdobia liečby [HR (95 % IS): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Edoxabán je absorbovaný s maximom plazmatickej koncentrácie v priebehu 1 – 2 hodín po perorálnom podaní tabliet edoxabánu. Absolútna biologická dostupnosť je približne 62 %. Jedlo

zvyšuje maximálnu expozíciu tabliet edoxabánu v rôznej miere, ale má minimálny vplyv na celkovú expozíciu. Edoxabán bol podávaný s jedlom alebo bez jedla v štúdiách ENGAGE AF-TIMI 48 a Hokusai-VTE, ako aj v štúdiách účinnosti a bezpečnosti u pediatrických pacientov. Edoxabán je slabo rozpustný pri pH 6,0 alebo vyššom. Súbežné podávanie inhibítorov protónovej pumpy nemalo žiadny vplyv na expozíciu edoxabánu.

V štúdiu s 30 zdravými účastníkmi boli priemerné hodnoty AUC a c_{max} edoxabánu v dávke 60 mg podaného perorálne vo forme rozdrvenej tablety rozmiešanej v jablkovom pyré alebo pomocou nazogastrickej sondy po rozpustení vo vode, bioekvivalentné s neporušenou tabletou. Vzhľadom na predvídateľný farmakokinetický profil edoxabánu úmerný dávke sú výsledky biologickej dostupnosti tejto štúdie pravdepodobne aplikovateľné na nižšie dávky edoxabánu.

Distribúcia

Dispozícia je bifázická. Priemerný distribučný objem je 107 l so štandardnou odchýlkou (SD) 19,9 l. *In vitro* je väzba na plazmatické proteíny približne 55 %. Pri dávkovaní jedenkrát denne neexistuje klinicky relevantná kumulácia edoxabánu (pomer kumulácie 1,14). Koncentrácie rovnovážneho stavu sa dosiahnu počas 3 dní.

Biotransformácia

V plazme prevláda nezmenený edoxabán. Edoxabán je metabolizovaný hydrolýzou (prostredníctvom karboxylesterázy 1), konjugáciou alebo oxidáciou prostredníctvom CYP3A4/5 (< 10 %). Edoxabán má tri aktívne metabolity, prevládajúci metabolit (M-4), vytvorený hydrolýzou, je aktívny a dosahuje menej ako 10 % expozície materskej zlúčeniny u zdravých osôb. Expozícia ďalším metabolitom je menej ako 5 %. Edoxabán je substrátom efluxného transportéra P-gp, ale nie je substrátom pre vychytávacie transportéry ako sú polypeptid transportujúci organický anión OATP1B1, transportéry organického aniónu OAT1 alebo OAT3, alebo transportér organického kationu OCT2. Jeho aktívny metabolit je substrátom pre OATP1B1.

Eliminácia

U zdravých osôb je celkový klírens odhadovaný na 22 ($\pm$ 3) l/hodinu; 50 % sa vylučuje obličkami (11 l/hodinu). Renálny klírens predstavuje približne 35 % podanej dávky. Metabolizmus a biliárna/črevná exkrécia predstavujú zvyšný klírens. Polčas rozpadu pri perorálnom podaní je 10 – 14 hodín.

Linearita/nelinearita

U zdravých osôb vykazuje edoxabán približne dávke proporcionálnu farmakokinetiku pri dávkach 15 mg až 60 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Po zohľadnení funkcie obličiek a telesnej hmotnosti nemal vek žiadny ďalší klinicky významný vplyv na farmakokinetiku edoxabánu v populačnej farmakokinetickej analýze pivotnej štúdie fázy 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Porucha funkcie obličiek

Plazmatická AUC u osôb s ľahkou ($CrCl > 50 - 80$ ml/min), stredne ťažkou ($CrCl 30 - 50$ ml/min) a ťažkou ($CrCl < 30$ ml/min, ale nepodstupujúci dialýzu) poruchou funkcie obličiek sa zvýšila o 32 %, 74 % a 72 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa mení profil metabolitov a tvorí sa väčšie množstvo aktívnych metabolitov. Medzi plazmatickou koncentráciou edoxabánu a anti-FXa aktivitou existuje lineárna korelácia bez ohľadu na renálnu funkciu. Pacienti s ESRD (terminálnym štádiom ochorenia obličiek) podstupujúci peritoneálnu dialýzu mali o 93 % vyššiu celkovú expozíciu v porovnaní so zdravými osobami.

Populačné farmakokinetické (PK) modelovanie naznačuje, že expozícia sa približne zdvojnásobí u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($CrCl 15 - 29$ ml/min) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Tabuľka 14 nižšie ukazuje anti-FXa aktivitu edoxabánu podľa kategórie CrCl pre každú indikáciu.

Tabuľka 14: Anti-FXa aktivita edoxabánu podľa CrCl

Dávka edoxabánu	CrCl (ml/min)	Anti-FXa aktivita edoxabánu po podaní dávky (IU/ml) ¹	Anti-FXa aktivita edoxabánu pred podaním dávky (IU/ml) ²
Medián [rozmedzie 2,5 – 97,5 %]			
Prevenencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie: NVAf			
30 mg jedenkrát denne	≥ 30 až ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg jedenkrát denne*	> 50 až ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	> 70 až ≤ 90	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	> 90 až ≤ 110	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	> 110 až ≤ 130	3,16 [0,28 – 6,71]	0,41 [0,15 – 1,51]
	> 130	2,76 [0,12 – 6,10]	0,45 [0,00 – 3,10]
Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentných DVT a PE (VTE)			
30 mg jedenkrát denne	≥ 30 až ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg jedenkrát denne*	> 50 až ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	> 70 až ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	> 90 až ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	> 110 až ≤ 130	2,64 [0,13 – 5,57]	0,17 [0,00 – 1,86]
	> 130	2,39 [0,10 – 4,92]	0,13 [0,00 – 2,43]

* Zníženie dávky na 30 mg pre nízku telesnú hmotnosť ≤ 60 kg alebo súbežné užívanie určitých inhibítorov P-gp.

¹ Hodnota po podaní dávky je ekvivalentná $c_{\max}$ (vzorky po dávke boli odobrané 1 – 3 hodiny po podaní edoxabánu).

² Hodnota pred podaním dávky je ekvivalentná $c_{\min}$.

Hoci liečba edoxabánom nevyžaduje bežné monitorovanie, antikoagulačný efekt edoxabánu je možné odhadnúť pomocou kalibrovaného kvantitatívneho testu aktivity anti-FXa, ktorý môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kde znalosť expozície edoxabánu môže pomôcť pri klinických rozhodnutiach ako napr. pri predávkovaní a urgentnom chirurgickom zákroku (pozri tiež časť 4.4).

4-hodinová hemodialýza znížila celkovú expozíciu edoxabánu o menej ako 9 %.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene vykazovali porovnateľnú farmakokinetiku a farmakodynamiku voči ich príslušnej zdravej kontrolnej skupine. Edoxabán sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Po zohľadnení telesnej hmotnosti nemalo pohlavie žiadny ďalší klinicky významný vplyv na farmakokinetiku edoxabánu v populačnej farmakokinetickej analýze štúdie fázy 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnický pôvod

V populačnej farmakokinetickej analýze štúdie ENGAGE AF-TIMI 48 boli maximálna a celková expozícia u ázijských a neázijských pacientov porovnateľné.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika edoxabánu bola hodnotená pomocou populačného farmakokinetického (*population pharmacokinetic*, PopPK) modelu u 208 pediatrických účastníkov v 3 klinických štúdiách (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE a jednodávková PK/PD štúdia). Do analýzy PopPK boli zahrnuté farmakokinetické údaje 141 pediatrických pacientov zaradených do štúdií Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE. Expozícia edoxabánu u pediatrických pacientov sa pohybovala v rozmedziach pozorovaných pri dospelých pacientoch, ale u 20 – 30 % dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov bola expozícia znížená, v porovnaní s dospelými, ktorí užívali 60 mg tablety edoxabánu. V štúdiách Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE boli pozorované geometrické priemery minimálnych expozícií edoxabánu v pediatrickej populácii 7,8 ng/ml u účastníkov vo veku 0 až < 6 mesiacov (N = 9), 8,6 ng/ml u účastníkov vo veku 6 mesiacov až < 2 roky (N = 19), 7,4 ng/ml u účastníkov vo veku 2 až < 6 rokov (N = 36), 13,7 ng/ml u účastníkov vo veku 6 až < 12 rokov (N = 38) a 10,8 ng/ml u účastníkov vo veku 12 až < 18 rokov (N = 39).

Telesná hmotnosť

V populačnej farmakokinetickej analýze štúdie ENGAGE AF-TIMI 48 u NVAF, sa u pacientov s mediánom nízkej telesnej hmotnosti (55 kg) zvýšila c_{max} o 40 % a AUC o 13 %, v porovnaní s pacientmi s mediánom vysokej telesnej hmotnosti (84 kg). V klinických štúdiách fázy 3 (obidve indikácie NVAF a VTE) mali pacienti s telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg zníženú dávku edoxabánu na 50 % a v porovnaní s warfarínom mali podobnú účinnosť a menší výskyt krvácania.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

PT, INR, aPTT a anti-FXa lineárne korelujú s koncentráciami edoxabánu u dospelých. Lineárna korelácia bola pozorovaná aj medzi aktivitou anti-FXa a plazmatickou koncentráciou edoxabánu u pediatrických pacientov od narodenia do 18 rokov. Celkovo boli PK-PD vzťahy u pediatrických pacientov od narodenia do veku 18 rokov a u dospelých pacientov s VTE podobné. Variabilita PD však spôsobila značnú neistotu pri hodnotení tohto vzťahu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu alebo fototoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxikológia

Edoxabán vykazoval vaginálne krvácanie pri vyšších dávkach u potkanov a králikov, ale nemal žiadne účinky na reprodukčnú výkonnosť rodičovskej populácie potkanov.

U potkanov sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu samcov alebo samíc.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách mali králiky zvýšený výskyt zmien na žlčníku pri dávke 200 mg/kg, čo je približne 65-násobok maximálnej odporúčanej dávky 60 mg/deň u ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD) na základe celkového povrchu tela v mg/m². K zvýšeným postimplantačným tehotenským stratám došlo u potkanov pri dávke 300 mg/kg/deň (približne 49-násobok MRHD) a u králikov pri dávke 200 mg/kg/deň (približne 65-násobok MRHD).

Edoxabán sa vylučoval do materského mlieka dojčiacich potkanov.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Liečivo edoxabán-tozylát je perzistentné v životnom prostredí (pokyny na likvidáciu, pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Manitol (E421)

Hydroxypropylcelulóza (E463)

Krospovidón (E1202)

Škrob, predželatinovaný (kukuričný)

Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)

Stearát horečnatý (E470b)

Edoxaban Viatris 30 mg

Filmový obal

Karmelóza, sodná soľ (E466)

Maltodextrín

Glukóza, monohydrát

Lecitín (sója) (E322)

Uhličitan vápenatý (E170)

Oxid železitý, červený (E172)

Edoxaban Viatris 60 mg

Filmový obal

Karmelóza, sodná soľ (E466)

Maltodextrín

Glukóza, monohydrát

Lecitín (sója) (E322)

Uhličitan vápenatý (E170)

Oxid železitý, žltý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenia:

Edoxaban Viatris 30 mg a 60 mg, filmom obalené tablety:

Každé balenie Edoxabanu Viatris obsahuje 30 alebo 100 filmom obalených tabliet v priehľadných, bezfarebných hliníkových-PVC/PE/PVDC blistroch.

Každé balenie Edoxabanu Viatris obsahuje 30 alebo 100 filmom obalených tabliet v priehľadných, bezfarebných hliníkových-PVC/PE/PVDC kalendárových blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Podávanie cez enterálnu sondu je možné pomocou enterálnej sondy do CH 12 s dĺžkou až do 125 cm. Jedna tableta edoxabánu sa má rozdrviť, suspendovať v 75 ml vody a ihneď podať enterálnou sondou. Po podaní sa má sonda vypláchnuť s 3 x 55 ml vody z trecej misky a tlčika. Podávanie sa má vykonávať iba s použitím vody. Pre opatrovateľov a zdravotníckych pracovníkov sa nevyžadujú žiadne špeciálne opatrenia.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Edoxaban Viatis 30 mg: 16/0023/25-S

Edoxaban Viatis 60 mg: 16/0024/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Február 2025