

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Setiapo 15 mg
Setiapo 30 mg
Setiapo 60 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg edoxabánu (ako monohydrát tozylátu).
Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg edoxabánu (ako monohydrát tozylátu).
Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg edoxabánu (ako monohydrát tozylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Setiapo 15 mg: červená až hnedá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom približne 6,5 mm.
Setiapo 30 mg: ružová okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s vyrazeným „Z“ na jednej strane s priemerom približne 8,0 mm.
Setiapo 60 mg: žltá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom približne 10,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Setiapo je indikované na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie dospelým pacientom s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (*non-valvular atrial fibrillation*, NVAF) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako napríklad kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek ≥ 75 rokov, diabetes mellitus, predchádzajúca cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA).

Setiapo je indikované dospelým pacientom na liečbu hlbokej venózne trombózy (*deep vein thrombosis*, DVT) a pľúcnej embólie (PE) a na prevenciu rekurentných DVT a PE (informácie o hemodynamicky nestabilných pacientoch s PE pozri v časti 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 rekurentných DVT a PE (VTE)

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

Dĺžka trvania liečby DVT a PE (venózneho tromboembolizmu (VTE)), a prevencie rekurentného VTE majú byť individuálne nastavené po starostlivom zhodnotení prínosu liečby oproti riziku krvácania (pozri časť 4.4). Krátke trvanie liečby (aspoň 3 mesiace) má byť založené na prechodných rizikových faktorochoch (napr. nedávny chirurgický zákrok, úraz, imobilizácia) a dlhšie trvanie liečby má byť založené na trvalých rizikových faktorochoch 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 závažná alebo závažná 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 sprievodca dávkovania		
Odporúčaná dávka		60 mg edoxabánu jedenkrát denne
Odporúčaná dávka pre pacientov s jedným alebo viacerými z nasledujúcich klinických faktorov:		
Porucha funkcie obličiek	<i>Stredne závažná alebo závažná (CrCl 15 – 50 ml/min)</i>	30 mg edoxabánu jedenkrát denne
Nízka telesná hmotnosť	≤ 60 kg	
Inhibítory P-gp	<i>Cyklosporín, dronedarón, erytromycín, ketokonazol</i>	

Vynechanie dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky edoxabánu, dávka sa má užiť ihneď a potom sa má pokračovať nasledujúci deň s jednou dennou dávkou ako je odporúčané. Pacient nemá užiť dvojnásobnú predpísanú dávku v rovnaký deň, aby nahradil vynechanú dávku.

Prechod na liečbu edoxabánom a z liečby edoxabánom

Pokračovanie antikoagulačnej liečby je dôležité u pacientov s NVAf a VTE. Môžu nastať situácie, ktoré 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 (<i>vitamin K antagonist, VKA</i>)	edoxabán	Ukončíte podávanie VKA a začnite liečbu edoxabánom, ak je medzinárodný normalizovaný pomer (<i>international normalised ratio, INR</i>) $\leq 2,5$.
Perorálne antikoagulancia iné ako VKA: • dabigatran • rivaroxabán • apixabán	edoxabán	Ukončíte podávanie dabigatranu, rivaroxabánu alebo apixabánu a začnite liečbu edoxabánom v čase podania nasledujúcej dávky perorálneho antikoagulancia (pozri časť 5.1).

Prechod na edoxabán		
Z	Na	Odporúčanie
Parenterálne antikoagulancia	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 liečbu edoxabánom v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky subkutánneho antikoagulancia
		Intravenózne nefrakcionovaný heparín (<i>unfractionated heparin</i> , UFH): Ukončíte podávanie infúzie a začnite liečbu edoxabánom o 4 hodiny neskôr.

Prechod z edoxabánu		
Z	Na	Odporúčanie
Edoxabán	VKA	Existuje možnosť neadekvátnej antikoagulácie počas prechodu z liečby edoxabánom na liečbu VKA. Kontinuálna adekvátna antikoagulácia má byť zabezpečená počas akéhokoľvek prechodu na alternatívne antikoagulancium. <i>Perorálna možnosť:</i> Pacientom, ktorí v súčasnosti užívajú dávku 60 mg, podávajúte 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 závažná alebo závažná porucha funkcie obličiek (CrCl 15 – 50 ml/min), nízka telesná hmotnosť alebo použitie s určitými inhibítormi P-gp), podávajúte edoxabán v dávke 15 mg jedenkrát denne spolu s vhodnou dávkou VKA. Pacienti nemajú užiť nasycovaciu dávku VKA, aby sa 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. Akonáhle je dosiahnuté $INR \geq 2,0$, liečba edoxabánom má byť prerušená. 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 liečby edoxabánom a pokračovanie v titracii dávky 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 podaní dávky edoxabánu až o 46 %.

Prechod z edoxabánu		
Z	Na	Odporúčanie
		<i>Parenterálna možnosť:</i> Ukončíte podávanie edoxabánu a podajte parenterálne antikoagulancium a VKA v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky edoxabánu. Po dosiahnutí stabilného INR $\geq 2,0$, sa má podávanie parenterálneho antikoagulancia ukončiť a má sa pokračovať v podávaní VKA.
Edoxabán	Perorálne antikoagulanciá iné ako VKA	Ukončíte užívanie edoxabánu a začnite užívať perorálne antikoagulancium iné ako VKA v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky edoxabánu.
Edoxabán	Parenterálne antikoagulanciá	Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne. Ukončíte užívanie edoxabánu a začnite podávať parenterálne antikoagulancium v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky edoxabánu.

Osobitné skupiny pacientov*Staršie osoby*

Nie je potrebné zníženie dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Funkcia obličiek má byť zhodnotená u všetkých pacientov na základe výpočtu CrCl pred začatím liečby edoxabánom za účelom vylúčenia pacientov v terminálnom štádiu 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 má byť tiež zhodnotená 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 $\mu\text{mol/l}$:

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

- Pre kreatinín v mg/dl:

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

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

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

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou 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 so závažnou poruchou funkcie pečene sa použitie edoxabánu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Pacienti so zvýšenými hladinami pečeneových enzýmov (alanínaminotransferáza (ALT) alebo aspartátaminotransferáza (AST) $> 2 \times$ horná hranica normálu (*upper limit of normal*, 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 4.4 a 5.2). Pred začatím liečby edoxabánom má byť vykonané funkčné vyšetrenie pečene.

Telesná hmotnosť

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

Pohlavie

Nie je potrebné zníženie dávky (pozri časť 5.2).

Súbežné užívanie edoxabánu s inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp)

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

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

Užívanie edoxabánu s inými inhibítormi P-gp vrátane inhibítorov HIV proteázy nebolo skúmané.

Pacienti podstupujúci kardioverziu

U pacientov, ktorých stav môže vyžadovať kardioverziu, sa môže liečba edoxabánom začať alebo v nej pokračovať. Aby sa zabezpečila adekvátne antikoagulácia, je potrebné pri kardioverzii s využitím transezofageálnej echokardiografie (*transoesophageal echocardiogram*, TEE) u pacientov, ktorí predtým neboli liečení antikoagulantami, začať liečbu edoxabánom najmenej **2 hodiny** pred kardioverziou (pozri časti 5.1 a 5.2). Kardioverziu je potrebné vykonať najneskôr do 12 hodín po dávke edoxabánu v deň výkonu.

U všetkých pacientov podstupujúcich kardioverziu: Pred kardioverziou je potrebné potvrdiť, že pacient užil Setiapo tak, ako mu bolo predpísané. Rozhodnutie o začatí a trvaní liečby sa má riadiť zavedenými usmerneniami pre antikoagulačnú liečbu u pacientov, ktorí podstupujú kardioverziu.

Pediatrická populácia

Použitie edoxabánu u detí a dospievajúcich vo veku od narodenia do 18 rokov s potvrdeným výskytom príhody VTE (PE a/alebo DVT) sa neodporúča, pretože nebola stanovená jeho účinnosť. Dostupné údaje u pacientov s VTE sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Setiapo možno užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť celú tabletu, je možné tabletu Setiapa rozdrviť a zmiešať s vodou alebo jablkovým pyré a ihneď perorálne podať (pozri časť 5.2).

Ďalšou možnosťou je rozdrviť tablety Setiapa, rozpustiť ich v malom množstve vody a ihneď podať nazogastrickou alebo gastrickou výživovou sondou, ktorá sa potom musí prepláchnuť vodou (pozri časti 5.2 a 6.6). Rozdrvené tablety Setiapa 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, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, chrbtici alebo operáciu očí, nedávne intrakraniálne krvácanie, diagnostikované alebo suspektné varixy pažeráka, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.

Nekontrolovaná závažná hypertenzia.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. UFH, LMWH (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatran-etexilát, rivaroxabán, apixabán, atď.) s výnimkou osobitných okolností týkajúcich sa zmeny perorálnej antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (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 príslušnou 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, pokiaľ je to vhodné, okrem primeraného klinického sledovania môže byť laboratórna kontrola hodnoty hemoglobínu/hematokritu prínosom pre detekciu okultného krvácania.

Niekoľko podskupín pacientov, ako sa uvádza nižšie, má zvýšené riziko krvácania. Títo pacienti sa musia po začatí liečby starostlivo monitorovať pre prejavy a príznaky komplikácií krvácania a anémie (pozri časť 4.8). Akýkoľvek nevysvetliteľný pokles hemoglobínu alebo tlaku krvi má viesť k hľadaniu miesta krvácania.

Antikoagulačný účinok edoxabánu sa nedá spoľahlivo monitorovať štandardnými laboratórnymi testami. Špecifické antidotum na zvrátenie antikoagulačného účinku edoxabánu nie je k dispozícii (pozri časť 4.9).

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

Staršie osoby

U starších pacientov je pri súbežnom podávaní edoxabánu s kyselinou acetylsalicylovou (*acetylsalicylic acid*, ASA) potrebná opatrnosť kvôli potenciálne vyššiemu riziku krvácania (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Plazmatická plocha pod krivkou (*area under the curve*, AUC) u osôb s miernou ($\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/min}$), stredne závažnou ($\text{CrCl} 30 - 50 \text{ ml/min}$) a závažnou ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, 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 u dialyzovaných pacientov sa Setiapo neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Funkcia obličiek pri NVAF

Tendencia k poklesu účinnosti so stúpajúcim CrCl bola pozorovaná u edoxabánu v porovnaní s dobre nastaveným režimom liečby warfarínom (pozri časť 5.1, ENGAGE AF-TIMI 48 a ďalšie údaje z E314 a ETNAAF).

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

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

Porucha funkcie pečene

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

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

Pacienti so zvýšenými hladinami pečenejých enzýmov ($\text{ALT/AST} > 2 \times \text{ULN}$) alebo 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 4.2 a 5.2). Pred začatím liečby edoxabánom sa má vykonať funkčné vyšetrenie pečene. Pravidelné monitorovanie pečene sa odporúča u pacientov liečených edoxabánom dlhšie ako 1 rok.

Prerušenie pre chirurgický výkon a iné intervencie

Ak musí byť antikoagulačná liečba prerušená, aby sa znížilo riziko krvácania pri chirurgickom alebo inom výkone, edoxabán sa má vysadiť čo najskôr a pokiaľ možno aspoň 24 hodín pred výkonom.

Pri rozhodovaní, či má byť výkon odložený o 24 hodín po podaní poslednej dávky edoxabánu, sa má zvážiť zvýšené riziko krvácania voči urgencii výkonu. Edoxabán sa má začať znovu užívať po chirurgickom zákroku alebo inom výkone hneď ako sa preukáže adekvátna hemostáza, berúc do úvahy, že čas do nástupu antikoagulačného liečebného účinku edoxabánu je 1 – 2 hodiny. Ak sa perorálne lieky nemôžu užívať počas chirurgického výkonu alebo po ňom, je potrebné zvážiť podanie parenterálneho antikoagulancia a potom prechod na perorálny edoxabán jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Interakcia s inými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu

Súbežné užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu, môže zvýšiť riziko krvácania. Medzi tieto lieky patria ASA, inhibítory trombocytov P2Y₁₂, iné antitrombotiká, fibrinolytická liečba, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) alebo inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (*serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRI) a chronické užívanie nesteroidných protizápalových liekov (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) (pozri časť 4.5).

Protetické srdcové chlopne a stredne závažná až závažná stenóza mitrálnej chlopne

Edoxabán sa neskúmal u pacientov s mechanickými srdcovými chlopňami, u pacientov počas prvých 3 mesiacov po implantácii bioprotetickej srdcovej chlopne, s fibriláciou predsieni alebo bez nej, alebo u pacientov so stredne závažnou až závažnou stenózou mitrálnej chlopne. 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 UFH u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu podstúpiť trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu, pretože bezpečnosť a účinnosť edoxabánu neboli stanovené v týchto klinických situáciách.

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 pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojitou pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I), môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických príhod v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Laboratórne koagulačné parametre

Hoci sa pri liečbe edoxabánom nevyžaduje rutinné monitorovanie, antikoagulačný účinok edoxabánu je možné odhadnúť pomocou kalibrovaného kvantitatívneho testu aktivity anti-faktora Xa (anti-FXa), ktorý môže informačne pomôcť pri klinických rozhodnutiach v niektorých situáciách ako napr. predávkovanie a urgentný operačný výkon (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 faktoru Xa (FXa). Zmeny pozorované v týchto testoch zrážanlivosti pri očakávaných terapeutických dávkach sú však malé, podliehajú vysokému stupňu variability a nie sú užitočné pri monitorovaní antikoagulačného účinku edoxabánu.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Inhibítory P-glykoproteínu (P-gp)

Edoxabán je substrátom efluxného transportéra P-gp. Vo farmakokinetických (PK) štúdiách viedlo súbežné podávanie edoxabánu s inhibítormi P-gp cyklosporínom, dronedarónom, erytromycínom,

ketokonazolom, chinidínom alebo verapamilom k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie edoxabánu. Súbežné užívanie edoxabánu s cyklosporínom, dronedarónom, erytromycínom alebo ketokonazolom vyžaduje zníženie dávky na 30 mg jedenkrát denne. Súbežné užívanie edoxabánu s chinidínom, verapamilom alebo amiodarónom nevyžaduje na základe klinických údajov zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Užívanie edoxabánu s inými inhibítormi P-gp, vrátane inhibítorov proteázy vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (*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 cyklosporínu 500 mg s jednorazovou dávkou edoxabánu 60 mg zvýšilo AUC edoxabánu o 73 % a maximálnu sérovú koncentráciu (*maximum serum concentration*, $c_{\max}$) edoxabánu o 74 %.
- *Dronedarón*: Dronedarón v dávke 400 mg dvakrát denne podávaný počas 7 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabánu 60 mg na 5. deň zvýšil AUC edoxabánu o 85 % a $c_{\max}$ edoxabánu o 46 %.
- *Erytromycín*: Erytromycín v dávke 500 mg štyrikrát denne podávaný počas 8 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabánu 60 mg na 7. deň zvýšil AUC edoxabánu o 85 % a $c_{\max}$ edoxabánu o 68 %.
- *Ketokonazol*: Ketokonazol v dávke 400 mg jedenkrát denne podávaný počas 7 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabánu 60 mg na 4. deň zvýšil AUC edoxabánu o 87 % a $c_{\max}$ edoxabánu o 89 %.

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

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

Induktory P-gp

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

Substráty P-gp

Digoxín: Edoxabán v dávke 60 mg jedenkrát denne 1. – 14. deň so súbežným podávaním opakovaných 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 %, bez významného vplyvu na AUC alebo renálny klírens v rovnovážnom stave. Pri preskúvaní vplyvu edoxabánu na farmakokinetiku digoxínu sa $c_{\max}$ digoxínu zvýšila približne o 28 % a AUC o 7 %. Nepovažovalo sa to 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 kvôli zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.3).

ASA

Súbežné podávanie ASA (100 mg alebo 325 mg) a edoxabánu predĺžilo dobu krvácania vzhľadom na ktorýkoľvek z týchto liekov podávaným samostatne. Súbežné podávanie vysokej dávky ASA (325 mg) zvýšilo v rovnovážnom stave $c_{\max}$ edoxabánu o 35 % a AUC edoxabánu o 32 %. Súbežné dlhodobé užívanie vysokej dávky ASA (325 mg) s edoxabánom sa neodporúča. Súbežné podávanie dávok vyšších ako 100 mg kyseliny acetylsalicylovej má byť vykonané iba pod lekárskeho dohľadom.

V klinických štúdiách bolo súbežné užívanie ASA (nízka dávka ≤ 100 mg/deň), iných antiagregancií a tienopyridínov povolené a malo za následok približne 2-násobné zvýšenie závažného krvácania v porovnaní s nesúbežným užívaním, hoci v podobnom rozsahu ako v skupinách s edoxabánom a warfarínom (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 môže byť súbežne podávaný s nízkou dávkou ASA (≤ 100 mg/deň).

Inhibitory agregácie trombocytov

V ENGAGE AF-TIMI 48 bolo súbežné užívanie tienopyridínov (napr. klopidoogrelu) v monoterapii povolené a malo za následok zvýšenie klinicky významného krvácania, hoci s nižším rizikom krvácania pri edoxabáne v porovnaní s warfarínom (pozri časť 4.4).

Existujú veľmi obmedzené skúsenosti pri použití edoxabánu s duálnou antiagregačnou liečbou alebo fibrinolytikami.

NSAID

Súbežné podávanie naproxénu a edoxabánu predĺžilo čas krvácania v porovnaní s každým z týchto liekov podávaným samostatne. Naproxén nemal žiadny vplyv na $c_{\max}$ a AUC edoxabánu. V klinických štúdiách malo súbežné podávanie NSAID za následok zvýšenie klinicky významného krvácania. Chronické užívanie NSAID a edoxabánu sa neodporúča.

SSRI/SNRI

Tak ako pri iných antikoagulanciách, existuje možnosť, že pacienti majú zvýšené riziko krvácania v prípade súbežného užívania SSRI alebo SNRI kvôli ich hlásenému vplyvu 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 liek Setiapo kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť edoxabánu nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje získané na zvieratách naznačujú, že edoxabán sa vylučuje do materského mlieka. Liek Setiapo je preto kontraindikovaný počas dojčenia (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 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Setiapo 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 súvisiace s liečbou edoxabánom sú epistaxa (7,7 %), hematúria (6,9 %) a anémia (5,3 %).

Krvácanie sa môže objaviť na akomkoľvek mieste a môže byť závažné a dokonca fatálne (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 3 uvádza zoznam nežiaducich reakcií z dvoch pivotných štúdií fázy 3 u pacientov s VTE a NVAF v kombinácii oboch indikácií a nežiaduce reakcie na liek identifikované po uvedení lieku na trh. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA (*system organ class*, SOC) 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 (intracranial haemorrhage, ICH)	menej časté
Subarachnoidálne krvácanie	zriedkavé
Poruchy oka	
Konjunktíválne krvácanie/krvácanie do sklér	menej časté
Intraokulárne krvácanie	menej časté

Trieda orgánových systémov	Frekvencia
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 žľazových ciest	
Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	časté
Zvýšenie gamaglutamyltransferázy	časté
Zvýšenie alkalickkej 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 sa môže použitie edoxabánu spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9). Počas dlhodobej liečby edoxabánom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických štúdiách častejšie

pozorovalo mukózne krvácanie (napr. epistaxa, gastrointestinálne, urogenitálne) a anémia. Preto sa okrem primeraného klinického sledovania majú na detekciu skrytého krvácania pridať laboratórne vyšetrenia hodnôt hemoglobínu/hematokritu, podľa toho, čo sa posúdi za vhodné. Riziko krvácania môže byť u určitých skupín pacientov zvýšené, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri časť 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Hemoragické komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený 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. Možnosť hemorágie sa má preto zvážiť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva akúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť edoxabánu sa hodnotila v dvoch štúdiách fázy 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE) u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do 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). Všeobecne bol bezpečnostný profil u detí podobný ako v populácii dospelých pacientov (pozri tabuľku 3). Celkovo boli nežiaduce reakcie hlásené u 16,6 % pediatrických pacientov liečených z dôvodu VTE.

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.

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

Manažment krvácania

Ak dôjde ku krvávacým komplikáciám u pacientov, ktorí užívajú edoxabán, ďalšie podanie edoxabánu sa má oddialiť alebo sa má liečba ukončiť, podľa toho, čo je vhodné. Edoxabán má eliminačný 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, náhradou tekutín a hemodynamickou podporou, krvnými derivátmi (jednotkami erytrocytarnej masy alebo čerstvou zmrazenou plazmou, v závislosti od súvisiacej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocytmami.

Pre život ohrozujúce krvácania, ktoré nemožno zvládnuť pomocou opatrení ako je transfúzia alebo hemostáza sa ukázalo, že podanie koncentráту 4 faktorov protrombínového komplexu (*prothrombin complex concentrate*, PCC) v dávke 50 IU/kg viedlo k zvráteniu účinku edoxabánu 30 minút po ukončení infúzie.

Zvážiť sa dá tiež použitie rekombinantného faktora VIIa (r-FVIIa). Existujú však len obmedzené klinické skúsenosti s používaním tohto produktu u osôb užívajúcich edoxabán.

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

Nepredpokladá sa, že by protamínium-sulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu edoxabánu.

U pacientov užívajúcich edoxabán neexistujú žiadne skúsenosti s použitím antifibrinolytík (kyselina tranexámová, kyselina aminokaprónová). Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu ani skúsenosti s použitím systémových hemostatík (dezmpresín, aprotín) u pacientov užívajúcich edoxabán. V dôsledku vysokej väzbovosti 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 protrombinázy. Inhibícia FXa v koagulačnej kaskáde redukuje tvorbu trombínu, predlžuje čas zrážania a redukuje riziko tvorby trombov.

Farmakodynamické účinky

Edoxabán vyvoláva rýchly nástup farmakodynamických účinkov počas 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 na 4. deň nasledovala jednorazová dávka 60 mg edoxabánu. Bol meraný vplyv 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. Pri dabigatrane bola pozorovaná vyššia aktivita aPTT po podaní edoxabánu po predchádzajúcej liečbe dabigatranom v porovnaní s aktivitou aPTT po liečbe samotným edoxabánom. Považuje sa to za dôsledok pretrvávajúceho vplyvu liečby dabigatranom, avšak toto neviedlo k predĺženiu času krvácania. Na základe týchto údajov sa pri prechode z týchto antikoagulancií na edoxabán môže začať s prvou dávkou edoxabánu 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 pri strednom až vysokom riziku cievnej mozgovej príhody a príhod systémovej embolizácie (*systemic embolic events*, SEE).

V pivotnej štúdii ENGAGE AF-TIMI 48 (príhodami riadená fáza 3 multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito placebom kontrolovanej štúdie s paralelnými skupinami) bolo 21 105 účastníkov s priemerným CHADS₂ skóre (kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek $\geq$ 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 warfarínom. Účastníci v oboch liečebných skupinách edoxabánu mali dávky znížené na polovicu, ak bol prítomný jeden alebo viac z nasledujúcich klinických faktorov: stredne závažná porucha funkcie obličiek (CrCl 30 - 50 ml/min), nízka telesná hmotnosť ($\leq$ 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: kombinácia cievnej mozgovej príhody, SEE a kardiovaskulárnej (*cardiovascular*, CV) mortality; významné nežiaduce kardiovaskulárne príhody (*major adverse cardiovascular event*, MACE), ktoré sú kombináciou nefatálneho infarktu myokardu (IM), nefatálnej cievnej mozgovej príhody, nefatálnej SEE a úmrtia z kardiovaskulárnych príčin alebo v dôsledku krvácania; kombináciou cievnej mozgovej príhody, SEE a mortality z akýchkoľvek príčin.

Medián expozície skúšanému lieku pre obe skupiny liečené edoxabánom 60 mg aj 30 mg bol 2,5 roka. Medián následného sledovania v štúdii, 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 osoborokov, v skupine liečenej edoxabánom 30 mg bol 15 840 a medián následného sledovania v skupine liečenej edoxabánom 60 mg bol 19 191 osoborokov, v skupine liečenej edoxabánom 30 mg bol 19 216.

V skupine liečenej warfarínom bol medián času v terapeutickom rozmedzí (*time in therapeutic range*, TTR), INR 2,0 až 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 oproti warfarínu v primárnom cieľovom ukazovateli účinnosti, cievnej mozgovej príhody alebo SEE (horná hranica 97,5 % interval spoľahlivosti (*confidence interval*, CI) 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 štúdii ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, počas liečby)

Primárny cieľový ukazovateľ	Edoxabán 60 mg (znížená 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% CI)	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% CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Prvá hemoragická cievna mozgová príhoda		
n	40	76

Výskyt príhod (%/rok) ^b	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Prvá SEE		
n (%/rok) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Skratky: HR (hazard ratio) = pomer rizík oproti warfarínu, CI (confidence interval) = 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 vyjadrená v osoborokoch.

^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 cievej 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 % CI: 0,71; 1,07; p = 0,08 pre superioritu).

V analýzach podskupín štúdie ENGAGE AF-TIMI 48 bola u účastníkov v skupine liečenej 60 mg, ktorým bola dávka znížená na 30 mg (pre telesnú hmotnosť ≤ 60 kg, stredne závažnú poruchu funkcie obličiek alebo súbežné užívanie inhibítorov P-gp), 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 % CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

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

HR (edoxabán 60 mg oproti warfarínu) pre primárny cieľový ukazovateľ v strediskách s kratším 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 účinkom edoxabánu oproti warfarínu na hlavný výsledok štúdie (cievna mozgová príhoda/SEE) a na renálnu funkciu (p-hodnota 0,0042, mITT, celkové obdobie štúdie) bola štatisticky významná interakcia.

Tabuľka 5 ukazuje prípady ischemických cievnych mozgových príhod/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% CI)
	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	n	Počet príhod	Výskyt príhod (%/rok)	
≥ 30 až ≤ 50	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 až ≤ 70	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 až ≤ 90	1 661	45	0,99	1 703	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 oproti warfarínu, CI = 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 s ITT populáciou počas celkového obdobia 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 % CI: 0,71; 1,07; p = 0,0807 pre superioritu).

Vopred stanovené kombinované cieľové ukazovatele pre porovnanie skupiny liečenej edoxabánom 60 mg a skupiny liečenej warfarínom boli HR (99 % CI) pre cievnu mozgovú príhodu, SEE a CV 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 % CI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Úmrtnosť z akýchkoľvek príčin (posudzované úmrtia) u renálnych podskupín (edoxabán verzus warfarín): CrCl 30 až ≤ 50 ml/min [HR (95 % CI): 0,81 (0,68; 0,97)], CrCl > 50 až < 80 ml/min [HR (95 % CI): 0,87 (0,75; 1,02)], CrCl ≥ 80 ml/min [HR (95 % CI): 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 % CI): 0,86 (0,77; 0,97)].

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

Primárnym cieľovým ukazovateľom bezpečnosti bolo závažné krvácanie.

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

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

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

	Edoxabán 60 mg (znížená dávka 30 mg) (N = 7 012)	Warfarín (N = 7 012)
Závažné krvácanie		
n	418	524
Výskyt príhod (%/rok) ^a	2,75	3,43

	Edoxabán 60 mg (znižovaná dávka 30 mg) (N = 7 012)	Warfarín (N = 7 012)
HR (95% CI)	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% CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Fatálne krvácanie		
n	32	59
Výskyt príhod (%/rok) ^a	0,21	0,38
HR (95% CI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM krvácanie		
n	1 214	1 396
Výskyt príhod (%/rok) ^a	8,67	10,15
HR (95% CI)	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% CI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Skratky: ICH = intrakraniálne krvácanie, HR = pomer rizík oproti warfarínu,

CI = interval spoľahlivosti, CRNM = klinicky významné nezávažné (*clinically relevant non-major*),

n = počet účastníkov s príhodami, N = počet účastníkov v populácii na bezpečnostnú analýzu.

^a Výskyt príhod (%/rok) je prepočítaný ako počet príhod/expozícia vyjadrená v osoborokoch.

^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 posudzovaného cerebrovaskulárneho a neintrakraniálneho krvácania potvrdené hodnotiteľom, hlásené prostredníctvom elektronických formulárov hlásenia udalosti (*electronic Case Report Form*, eCRF), 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, fatálneho 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% CI)
	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% CI)
	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 AFTIMI 48, bezpečnostná analýza počas obdobia liečby^a

CrCl podskupina (ml/min)	Edoxabán 60 mg (N = 7 012)			Warfarín (N = 7 012)			HR (95% CI)
	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 oproti warfarínu; CI = 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 analýze podskupín štúdie ENGAGE AF-TIMI 48 sa vyskytli príhody závažného krvácania u 104 (3,05 % ročne) účastníkov v liečebnej skupine so 60 mg, ktorým bola dávka znížená na 30 mg edoxabánu z dôvodu telesnej hmotnosti ≤ 60 kg, stredne závažnej poruchy funkcie obličiek alebo súbežného užívania inhibítorov P-gp, a u 166 (4,85 % ročne) účastníkov so zníženou dávkou warfarínu [HR (95 % CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

V štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 došlo k výraznému zlepšeniu čistého klinického výsledku (prvá cievná mozgová príhoda, SEE, významné krvácanie alebo úmrtnosť z akýchkoľvek príčin; mITT populácia, celkové obdobie štúdie) v prospech edoxabánu, HR (95 % CI): 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 štúdii 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 začiatčnú 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, stanovené skúšajúcim na základe klinických parametrov pacienta.

Väčšina pacientov liečených edoxabánom bola bielej rasy (69,6 %) a ázijskej rasy (21,0 %), 3,8 % bolo čiernej rasy, a 5,3 % bolo kategorizovaných ako iná rasa.

Trvanie liečby bolo aspoň 3 mesiace pre 3 718 (91,6 %) účastníkov liečených edoxabánom verzus 3 727 (91,4 %) účastníkov liečených warfarínom, aspoň 6 mesiacov pre 3 495 (86,1 %) účastníkov liečených edoxabánom verzus 3 491 (85,6 %) účastníkov liečených warfarínom a 12 mesiacov pre 1 643 (40,5 %) účastníkov liečených edoxabánom verzus 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 úmrtnosti z akýchkoľvek príčin.

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

V štúdii Hokusai-VTE (tabuľka 10) bola preukázaná non-inferiorita edoxabánu oproti warfarínu pre primárny cieľový 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 % CI): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ pre non-inferioritu]. V skupine liečenej warfarínom, medián TTR (INR 2,0-3,0) bol 65,6 %. U pacientov s PE (s alebo bez DVT), 47 (2,8 %) účastníkov v skupine s edoxabánom a 65 (3,9 %) účastníkov v skupine s warfarínom malo rekurentný VTE [HR (95 % CI): 0,73 (0,5; 1,06)].

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

Primárny cieľový ukazovateľ ^a	Edoxabán 60 mg (znížená dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarín (N = 4 122)	Edoxabán vs warfarín HR (95% CI) ^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: CI = interval spoľahlivosti; DVT = hlboká venózna trombóza; mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat; HR = pomer rizík oproti warfarínu; 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 CI sú založené na Coxovom regresnom modeli proporcionálnych rizík vrátane liečby a nasledujúcich randomizovaných stratifikačných faktorov ako premenných: prítomná diagnóza (PE s alebo bez DVT, iba DVT), východiskové rizikové faktory (dočasné faktory, všetky ostatné) a potreba dávky 30 mg edoxabánu/edoxabárovej placebovej dávky pri randomizácii (áno/nie).

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

U účastníkov s dávkou zníženou 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 % CI): 0,69 (0,36; 1,34)].

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

Výsledky úmrtnosti z akýchkoľvek príčin (posudzované úmrtia) v štúdií Hokusai-VTE boli 136 (3,3 %) pre účastníkov užívajúcich edoxabán 60 mg (znížená dávka 30 mg) v porovnaní so 130 (3,2 %) účastníkmi užívajúcich 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 % CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Výsledky účinnosti u preddefinovaných 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 obdobie liečby. Došlo k výraznému zníženiu rizika v skupine liečenej edoxabánom, v porovnaní so skupinou liečenou warfarínom, pre primárny cieľový ukazovateľ bezpečnosti, klinicky významné krvácanie, zložený zo 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 % CI): 0,81 (0,71; 0,94); $p = 0,004$ pre superioritu].

Tabuľka 11: Príhody krvácania v štúdií 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), n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-hodnota	0,004 (pre superioritu)	
Závažné krvácanie n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% CI)	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% CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Všetky krvácania		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
HR (95% CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Skratky: ICH = intrakraniálne krvácanie, HR = pomer rizík oproti warfarínu; CI = interval spoľahlivosti; N = počet účastníkov v bezpečnostnej populácii; n = počet príhod; CRNM = klinicky významné nezávažné

^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 nezávažného krvácania).

V analýze podskupín štúdie Hokusai-VTE sa vyskytlo závažné krvácanie alebo CRNM príhoda u 58 (7,9 %) účastníkov so zníženou dávkou edoxabánu 30 mg, ktorým bola dávka znížená z dôvodu telesnej hmotnosti ≤ 60 kg, stredne závažnej poruchy funkcie obličiek alebo súbežného užívania inhibítorov P-gp, a u 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 % CI) 1,00 (0,85; 1,18), pri porovnávaní edoxabánu s warfarínom.

Prevenia 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 (FK/FD) edoxabánu v dávke 60 mg jedenkrát denne v porovnaní s dávkou 75 mg jedenkrát denne. Spolu s primárnym FK/FD cieľovým ukazovateľom štúdia zahŕňala zhodnotenie klinických cieľových ukazovateľov cievnej mozgovej príhody a krvácania 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 cievna mozgová príhoda/transitórny ischemický atak (TIA)/systémová embolická príhoda (SEE), bol obmedzený a zahŕňal 2 prípady cievnej mozgovej príhody v skupine s edoxabánom 60 mg (0,7 %; 95 % CI: 0,1 % až 2,4 %) a 3 prípady cievnej mozgovej príhody v skupine s edoxabánom 75 mg (1 %; 95 % CI: 0,2 % až 2,9 %).

Posudzované prípady závažného krvácania sa vyskytli u 2 účastníkov (0,7 %; 95 % CI: 0,1 % až 2,4 %) v skupine s edoxabánom 60 mg v porovnaní s 3 účastníkmi (1 %; 95 % CI: 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 úmrtie) a 1 krvácanie bolo v hornej časti gastrointestinálneho traktu (život ohrozujúce). Taktiež sa vyskytlo 9 (3 %) klinicky významných nezávažných krvácaní (CRNM) v skupine s edoxabánom 60 mg a 7 (2,3 %) CRNM krvácaní v skupine s edoxabánom 75 mg.

Ako doplnenie ku klinickému skúšaniu E314 sa uskutočnila prospektívna mnohonárodná multicentrická postregistračná observačná štúdia (ETNA-AF) v 10 európskych krajinách so 13 980

zaradenými účastníkmi. V tejto populácii malo 1 826 osôb CrCl > 100 ml/min a bol im podávaný edoxabán 60 mg podľa kritérií dávkovania určených v súhrne charakteristických vlastností lieku. Ročná miera výskytu kombinácie ischemická cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia bola 0,39 %/rok a udalosti závažného krvácania sa vyskytli u 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 $\leq 1\%$. 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 účinkov. Preto sa u týchto pacientov po dôkladnom individuálnom zhodnotení tromboembolického 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, k udržaniu 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 závažná 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 sa vykonala 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 predchádzajúcej liečby). Po kardioverzii účastníci pokračovali v liečbe 28 dní.

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

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

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť, účinnosť, farmakokinetika a farmakodynamika edoxabánu u pediatrických účastníkov vo veku od narodenia do 18 rokov s VTE a srdcovými ochoreniami s rizikom trombotických príhod 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 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. Zníženie dávok sa odporúčalo 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 ^a	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)	0,75 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 týždňov gestácie) 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 závažná a závažná 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 a > 2 roky a ≤ 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 skúšaného 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 121 (85,8 %) zo 141 detí v kontrolnej skupine, zatiaľ čo v ostatných prípadoch, 20 (13,8 %) v skupine s edoxabánom a 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 %) vs. 24 (17,0 %)) a v mozgovom žilovom splave (27 (18,6 %) vs. 21 (14,9 %)).

Pomer rizík (HR) pre skupinu s edoxabánom oproti kontrolnej skupine so štandardnou liečbou bol 1,01 (95 % CI: 0,59 až 1,72). Horná hranica 95 % CI (1,72) prekročila vopred stanovenú hranicu noninferiority 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 mITT populácie na analýzu)

	Edoxabán (N = 145)	Štandardná liečba (N = 141)
Počet účastníkov s príhodami (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	-
2-stranný 95 % CI pre pomer rizík	(0,59; 1,72)	-

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

^a Pomer rizík edoxabánu a štandardnej liečby.

Poznámka: Posudzovaný kombinovaný primárny cieľový 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) príhod krvácania, ktoré nastali počas hlavného obdobia liečby (3 mesiace + 3 dni).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Edoxabán je absorbovaný s maximálnou plazmatickou koncentráciou v priebehu 1 – 2 hodín po perorálnom podaní tabliet edoxabánu. Absolútna biologická dostupnosť je približne 62 %. Jedlo zvyšuje maximálnu expozíciu tabletám 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 slabšie 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 nazogastrickou sondou po rozpustení vo vode bioekvivalentné s intaktnou tabletou. Vzhľadom na predvídateľný a dávkovo proporcionálny farmakokinetický profil edoxabánu 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

Nezmenený edoxabán je prevládajúcou formou v plazme. 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 edoxabánu 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 biliárne/črevné vylučovanie predstavujú zvyšný klírens. Polčas eliminácie pri perorálnom podaní je 10 – 14 hodín.

Linearita/nelinearita

U zdravých osôb vykazuje edoxabán približne dávke proporcionálnu farmakokinetiku pre dávky 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 pri NVAf (ENGAGE AF-TIMI 48).

Porucha funkcie obličiek

Plazmatická AUC u účastníkov s miernou ($CrCl > 50 - 80$ ml/min), stredne závažnou ($CrCl 30 - 50$ ml/min) a závažnou ($CrCl < 30$ ml/min, ale nepodstupujúcich dialýzu) poruchou funkcie obličiek sa zvýšila o 32 %, 74 % a 72 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s účastníkmi 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 terminálnym štádiom ochorenia obličiek (ESRD) 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 so závažnou 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%]			
Prevenca cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie: NVA			
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 sa pri liečbe edoxabánom nevyžaduje rutinné 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. predávkovanie a urgentný operačný výkon (pozri tiež časť 4.4).

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

Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene vykazovali porovnateľnú farmakokinetiku a farmakodynamiku voči príslušnej kontrolnej skupine zdravých dobrovoľníkov. Edoxabán sa neskúmal u pacientov so závažnou 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 posudzovaná 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 účastníkov zaradených do štúdií Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE. Expozícia edoxabánu u pediatrických účastníkov 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 % s podobnou účinnosťou a menším výskytom krvácania v porovnaní s warfarínom.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vzťah(y)

PT, INR, aPTT a anti-FXa lineárne korelujú s koncentráciami edoxabánu u dospelých. Lineárna korelácia bola taktiež pozorovaná medzi aktivitou anti-FXa a plazmatickou koncentráciou edoxabánu u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do 18 rokov. Celkovo boli PK-PD vzťahy u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do 18 rokov podobné, ako u dospelých pacientov s VTE. Variabilita PD však vyvolala 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

U potkanov a králikov sa pri vyšších dávkach edoxabánu pozorovalo vaginálne krvácanie, ale edoxabán nemal žiadny vplyv na reprodukciu rodičovskej populácie potkanov.

U potkanov sa nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu samcov a 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 pre človeka (*maximum*

recommended human dose, MRHD) 60 mg/deň na základe celkového povrchu tela v mg/m². Zvýšené postimplantačné straty sa objavili 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 vylučuje 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

kukuričný škrob
predželatinovaný kukuričný škrob
krospovidón
hydroxypropylcelulóza (E 463)
stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza
makrogol
mastenec

Setiapo 15 mg filmom obalené tablety

žltý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172)

Setiapo 30 mg filmom obalené tablety

červený oxid železitý (E 172)

Setiapo 60 mg filmom obalené tablety

žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balené do PVC/PVDC//Al blistrov.

Veľkosti balenia:

15 mg: 10 filmom obalených tabliet
30 mg: 10, 14, 28, 30, 98 a 100 filmom obalených tabliet
60 mg: 10, 14, 28, 30, 60, 98 a 100 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

Tablety edoxabánu sa môžu rozdrviť a suspendovať v minimálne 20 ml vody a podávať cez nazogastrickú sondu alebo gastrickú vyživovaciu sondu. Je možné použiť nazogastrickú sondu alebo gastrickú sondu z bežne dostupných materiálov (silikón, polyvinylchlorid, polyuretán) s veľkosťou sondy rovnou alebo väčšou ako 8 FR (PVC, PU) alebo 9 FR (silikón) a dĺžkou do 125 cm. Potom sa má sonda vypláchnuť minimálne 30 ml vody. Suspenzia lieku Setiapo sa má podať do 4 hodín od prípravy. Ak sa nepoužije okamžite, suspenziu pred podaním pretrepte.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Setiapo 15 mg: 16/0136/25-S
Setiapo 30 mg: 16/0137/25-S
Setiapo 60 mg: 16/0138/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Apríl/2025