

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Kymbek 15 mg filmom obalené tablety  
Kymbek 30 mg filmom obalené tablety  
Kymbek 60 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kymbek 15 mg filmom obalené tablety

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

Kymbek 30 mg filmom obalené tablety

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

Kymbek 60 mg filmom obalené tablety

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

Pomocná látka so známym účinkom

Monohydrát glukózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Kymbek 15 mg filmom obalené tablety

Oranžové okrúhle filmom obalené tablety na jednej strane s vyrytým „15“ a hladké na druhej strane s priemerom 6,6 mm ± 5 %.

Kymbek 30 mg filmom obalené tablety

Ružové okrúhle filmom obalené tablety na jednej strane s vyrytým „30“ a hladké na druhej strane s priemerom 8,4 mm ± 5 %.

Kymbek 60 mg filmom obalené tablety

Žlté okrúhle filmom obalené tablety na jednej strane s vyrytým „60“ a hladké na druhej strane s priemerom 10,4 mm ± 5 %.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Kymbek je indikovaný 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  $\geq$  75 rokov, diabetes mellitus, predchádzajúca cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA).

Kymbek je indikovaný dospelým pacientom na liečbu hlbokaj venóznej 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 faktoroch (napr. nedávny chirurgický zákrok, úraz, imobilizácia) a dlhšie trvanie má 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  $\leq 60$  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 ťažká alebo ťažká (CrCl 15 – 50 ml/min)</i>	30 mg edoxabánu jedenkrát denne
Nízka telesná hmotnosť	$\leq 60$ 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*

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

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

<b>Prechod na edoxabán</b>		
<b>Z</b>	<b>Na</b>	<b>Odporúčanie</b>
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 antikoagulanty iné ako VKA • dabigatran • rivaroxabán • apixabán	edoxabán	Ukončíte podávanie dabigatranu, rivaroxabánu alebo apixabánu a začnite liečbu edoxabánom v čase nasledujúcej dávky perorálneho antikoagulantia (pozri časť 5.1).
Parenterálne antikoagulanty	edoxabán	Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne. Subkutánne antikoagulantium (t. j. nízkomolekulárny heparín ( <i>low molecular weight heparin, LMWH</i> ), fondaparinux): Ukončíte podávanie subkutánneho antikoagulantia a začnite liečbu edoxabánom v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky subkutánneho antikoagulantia.
		Intravenózne nefrakcionovaný heparín ( <i>unfractionated heparin, UFH</i> ): Ukončíte podávanie infúzie a začnite liečbu edoxabánom o 4 hodiny neskôr.
<b>Prechod z edoxabánu</b>		
<b>Z</b>	<b>Na</b>	<b>Odporúčanie</b>
Edoxabán	VKA	<p>Existuje možnosť neadekvátnej antikoagulácie počas prechodu z liečby edoxabánom na liečbu VKA. Kontinuálna adekvátne antikoagulácia má byť zabezpečená počas akéhokoľvek prechodu na alternatívne antikoagulantium.</p> <p>Perorálna možnosť: Pacientom, ktorí v súčasnosti užívajú dávku 60 mg, podávajú edoxabán v dávke 30 mg jedenkrát denne spolu s vhodnou dávkou VKA.</p> <p>Pacientom, ktorí v súčasnosti užívajú dávku 30 mg (pre jeden alebo viaceré z nasledujúcich klinických faktorov: stredne ťažká alebo ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 15 – 50 ml/min), nízka telesná hmotnosť alebo použitie s určitými inhibítormi P-gp), podávajú edoxabán v dávke 15 mg jedenkrát denne spolu s vhodnou dávkou VKA.</p> <p>Pacienti nemajú užiť nárazovú 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.</p> <p>Akonáhle je dosiahnuté INR <math>\geq 2,0</math>, liečba edoxabánom má byť prerušená. Väčšina pacientov (85 %) by mala byť schopná dosiahnuť INR <math>\geq 2,0</math></p>

		<p>do 14 dní od súbežného podávania edoxabánu a VKA. Po 14 dňoch sa odporúča ukončenie liečby edoxabánom a pokračovanie v titrácii dávky VKA na dosiahnutie INR medzi 2 a 3.</p> <p>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 %.</p> <p>Parenterálna možnosť: Ukončíte podávanie edoxabánu a podajte parenterálne antikoagulancium a VKA v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky edoxabánu. Po dosiahnutí stabilného INR <math>\geq 2,0</math> sa má podávanie parenterálneho antikoagulancia ukončiť a má sa pokračovať v podávaní VKA.</p>
Edoxabán	Perorálne antikoagulancia iné ako VKA	Ukončíte užívanie edoxabánu a začnete užívať perorálne antikoagulancium iné ako VKA v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky edoxabánu.
Edoxabán	Parenterálne antikoagulancia	Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne. Ukončíte užívanie edoxabánu a začnete 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, aby sa vylúčili pacienti 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 zhodnotená 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  $\mu\text{mol/l}$ :  

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{vek [roky]}) \times \text{telesná hmotnosť [kg]} (\times 0,85 \text{ ak ide o ženu})}{\text{kreatinín v sére } [\mu\text{mol/l}]}$$
- 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 ľahkou poruchou funkcie obličiek ( $\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/min}$ ) je odporúčaná dávka edoxabánu 60 mg jedenkrát denne.

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

U pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (*end stage renal disease*, ESRD) ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ) 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 pečeneých enzýmov (alanínaminotransferáza (ALT) alebo aspartátaminotransferáza (AST)  $> 2 \times$  horný limit 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*

Pre pacientov s telesnou hmotnosťou  $\leq 60 \text{ kg}$  je odporúčaná dávka edoxabánu 30 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

#### *Pohlavie*

Nie je potrebné zníženie dávky (pozri časť 5.2).

#### *Súbežné užívanie Kymbeku s inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp)*

U pacientov, ktorí užívajú súbežne Kymbek a nasledujúce inhibítory P-gp: cyklosporín, dronedarón, erytromycín alebo ketokonazol, je odporúčaná dávka Kymbeku 30 mg raz 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, ktorí podstupujú kardioverziu*

U pacientov, ktorých stav môže vyžadovať kardioverziu, sa môže liečba Kymbekom začať alebo v nej pokračovať. Aby sa zabezpečila adekvátne antikoagulácia, je potrebné pri kardioverzii s využitím transezofageálnej echokardiografie (TEE) u pacientov, ktorí predtým neboli liečení antikoagulanciami, 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 Kymbeku v deň výkonu.

**U všetkých pacientov, ktorí podstupujú kardioverziu:** Pred kardioverziou je potrebné potvrdiť, že pacient užil Kymbek 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 príhod 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.

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

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

Ďalšou možnosťou je rozdrviť tablety Kymbeku, rozpustiť ich v malom množstve vody a ihneď podať nazogastrickou alebo gastrickou výživovou sondou, ktorá sa potom musí prepláchnuť vodou (pozri časť 5.2). Pre podávanie cez enterálne sondy, pozri časť 6.6. Rozdrvené tablety Kymbeku 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 aneurizmy alebo závažné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.

Nekontrolovaná ťažká 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 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 užitočné aj laboratórne vyšetrenie hodnôt hemoglobínu/hematokritu na detekciu skrytého 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. Špecifická látka 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 súbežné podávanie edoxabánu s kyselinou acetylsalicylovou (*acetylsalicylic acid*, ASA) potrebné robiť opatrne kvôli potenciálne vyššiemu riziku krvácania (pozri časť 4.5).

#### Porucha funkcie obličiek

Plazmatická plocha pod krivkou (*area under the curve*, 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 (pozri časť 4.2 pre zníženie dávky).

Pacientom v terminálnom štádiu ochorenia obličiek alebo dialyzovaným pacientom sa užívanie Kymbeku 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 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 pečeňovými enzýmami (ALT/AST > 2 × 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 má vykonať funkčné vyšetrenie pečene. Pravidelné monitorovanie pečene sa odporúča u pacientov liečených edoxabánom dlhšie ako 1 rok.

#### Prerušenie pre chirurgický zákrok 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 zväžiť zvýšené riziko krvácania voči urgencii výkonu. Edoxabán sa má znovu začať podávať po chirurgickom zákroku alebo inom výkone hneď ako sa preukáže adekvátne hemostáza, berúc do úvahy, že čas do nástupu antikoagulačného liečebného účinku edoxabánu je 1 – 2 hodiny. Ak sa perorálne lieky nemôžu užívať počas chirurgického zákroku alebo po ňom, je potrebné zväžiť 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 P2Y<sub>12</sub>, 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 ťažká až ťažká 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 predsiení alebo bez nej, alebo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou 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 antikoagulancia (*direct acting oral anticoagulants*, DOAC) ako je edoxabán sa neodporúčajú 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 liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

#### Laboratórne koagulačné parametre

Hoci sa pri liečbe edoxabánom nevyžaduje bežné 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 urgentná operácia (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.

#### Informácie o pomocných látkach

Kymbek obsahuje sodík



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

#### Kymbek obsahuje glukózu

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

#### Inhibítory 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 ( $c_{max}$ ) edoxabánu o 74 %.
- *Dronedarón*: Dronedarón 400 mg dvakrát denne 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 500 mg štyrikrát denne 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 400 mg jedenkrát denne počas 7 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabánu 60 mg na 4. deň zvýšil AUC edoxabánu o 87 % a  $c_{max}$  edoxabánu 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 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 240 mg jedenkrát denne počas 11 dní s jednorazovou súbežnou dávkou edoxabánu 60 mg na 10. deň zvýšil AUC and  $c_{max}$  edoxabánu približne o 53 %.
- *Amiodarón*: Súčasné podávanie amiodarónu 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 štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 u NVAF boli výsledky účinnosti a bezpečnosti pre účastníkov so súbežným a bez súbežného užívania amiodarónu podobné.
- *Klaritromycín*: Klaritromycín (500 mg dvakrát denne) 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, s možným poklesom jeho farmakodynamických účinkov. Súbežné užívanie edoxabánu s inými induktormi P-gp (napr. fenytoínom, karbamazepínom, fenobarbitalom alebo ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*)) môže viesť k zníženiu plazmatických

koncentrácií edoxabánu. Edoxabán má byť používaný s opatrnosťou pri súbežnom podávaní s induktormi P-gp.

#### Substráty P-gp

##### *Digoxín:*

Edoxabán 60 mg jedenkrát denne 1. až 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 preskúmaní 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 samostatne. Súbežné podávanie vysokej dávky ASA (325 mg) zvýšilo  $c_{\max}$  edoxabánu v rovnovážnom stave o 35 % a AUC edoxabánu o 32 %. Súbežné chronické užívanie vysokej dávky ASA (325 mg) s edoxabánom sa neodporúča. Súbežné podávanie dávok vyšších ako 100 mg kyseliny acetylsalicylovej má byť vykonané iba pod lekárske dohľadom.

V klinických štúdiách bolo súbežné užívanie ASA (nízka dávka  $\leq 100$  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 ( $\leq 100$  mg) neovplyvnilo maximálnu ani celkovú expozíciu edoxabánu ani po jednorazovej dávke ani v rovnovážnom stave. Edoxabán môže byť súbežne podávaný s nízkou dávkou ASA ( $\leq 100$  mg/deň).

##### *Inhibitory krvných doštičiek:*

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 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 krvné doštičky (pozri časť 4.4).

#### Vplyv edoxabánu na iné lieky

Edoxabán zvýšil  $c_{\max}$  súbežne podávaného digoxínu o 28 %, AUC však neovplyvnil. Edoxabán nemal žiadny vplyv na  $c_{\max}$  ani 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 Kymbek kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

##### Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť edoxabánu neboli u dojčiacich žien stanovené. Údaje získané na zvieratách naznačujú, že edoxabán sa vylučuje do materského mlieka. Kymbek 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 štúdiu fertility na samcoch a samiciach potkanov sa žiadne účinky nepozorovali (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Edoxabán 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 (*system organ class*, SOC) 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**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Anémia	časté
Trombocytopenia	menej časté
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Hypersenzitivita	menej časté
Anafylaktická reakcia	zriedkavé
Alergický edém	zriedkavé
<b>Poruchy nervového systému</b>	

Závraty	časté
Bolesť hlavy	časté
Intrakraniálne krvácanie ( <i>intracranial haemorrhage</i> , ICH)	menej časté
Subarachnoidálne krvácanie	zriedkavé
<b>Poruchy oka</b>	
Konjunktíválne krvácanie/krvácanie do sklér	menej časté
Intraokulárne krvácanie	menej časté
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Perikardiálne krvácanie	zriedkavé
<b>Poruchy ciev</b>	
Iné krvácanie	menej časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Epistaxa	časté
Hemoptýza	menej časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Bolesť brucha	časté
Krvácanie do dolného gastrointestinálneho traktu	časté
Krvácanie do horného gastrointestinálneho traktu	časté
Orálne/Faryngeálne krvácanie	časté
Nauzea	časté
Retroperitoneálne krvácanie	zriedkavé
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	časté
Zvýšenie gamaglutamyltransferázy	časté
Zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi	menej časté
Zvýšenie transamináz	menej časté
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Krvácanie do kožných mäkkých tkanív	časté
Vyrážka	časté
Pruritus	časté
Urtikária	menej časté
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Intramuskulárne krvácanie (bez kompartment syndrómu)	zriedkavé
Intraartikulárne krvácanie	zriedkavé
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Makroskopická hematúria/uretrálne krvácanie	časté
Nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami	neznáme
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Vaginálne krvácanie <sup>1</sup>	časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Krvácanie v mieste vpichu	časté
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene	časté
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	
Krvácanie v mieste chirurgického zákroku	menej časté
Subdurálne krvácanie	zriedkavé
Krvácanie počas výkonu	zriedkavé

<sup>1</sup> 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 sa môže u určitých skupín pacientov zvýšiť, 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. Krvácavé 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 zväziť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva ktorúkoľvek 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 u 16,6 % pediatrických pacientov liečených edoxabánom z dôvodu VTE hlásené 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.

Skoré podanie aktívneho uhlia možno zväziť 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 krvácaým komplikáciám u pacientov, ktorí užívajú edoxabán, ďalšie podanie edoxabánu sa má oddialiť alebo sa má liečba ukončiť, podľa toho, čo je vhodné. 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 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, aprotinín) 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 nasledovala jednorazová dávka edoxabánu 60 mg na 4. deň. Meral sa vplyv na PT a iné koagulačné biomarkery (napr. anti-FXa, aPTT). Po prechode na edoxabán na 4. deň bol PT ekvivalentný k 3. dňu u rivaroxabánu a apixabánu. Pri dabigatrane bola pozorovaná vyššia aktivita aPTT po podaní edoxabánu po predchádzajúcej liečbe dabigatranom v porovnaní s aktivitou po podaní samotného edoxabánu. Považuje sa to za dôsledok preklenovacieho vplyvu liečby dabigatranom, nevedlo to však k predĺženiu času krvácania.

Na základe týchto údajov sa pri prechode z týchto antikoagulantov na edoxabán môže prvá dávka edoxabánu začať v čase ďalšej plánovanej dávky predchádzajúceho antikoagulantia (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 pri príhodách systémovej embólie (*systemic embolic events, SEE*).

V pivotnej štúdií 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 CHADS<sub>2</sub> 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 ťažká 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 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 z akýchkoľvek príčin.

Medián expozície skúšaného lieku, pre obe skupiny liečené edoxabánom 60 mg aj 30 mg, bol 2,5 roka. Medián následného sledovania v štúdií, 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 TTR (čas v terapeutickom rozmedzí, 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 nebol horší ako warfarín v primárnom ukazovateli účinnosti, cievnej mozgovej príhody alebo SEE (horná hranica 97,5 % 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 štúdií ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, počas liečby)**

Primárny cieľový ukazovateľ	Edoxabán 60 mg (znižovaná dávka 30 mg) (N = 7 012)	Warfarín (N = 7 012)
<b>Prvá cievna mozgová príhoda/SEE<sup>a</sup></b>		
n	182	232
Výskyt príhod (%/rok) <sup>b</sup>	1,18	1,50
HR (97,5 % CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-hodnota non-inferiority <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Prvá ischemická cievna mozgová príhoda</b>		
n	135	144
Výskyt príhod (%/rok) <sup>b</sup>	0,87	0,93

HR (95 % CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
<b>Prvá hemoragická cievna mozgová príhoda</b>		
n	40	76
Výskyt príhod (%/rok) <sup>b</sup>	0,26	0,49
HR (95 % CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
<b>Prvá SEE</b>		
n (%/rok) <sup>a</sup>	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95 % CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Skratky: HR (*hazard ratio*) = pomer rizík verzus warfarín, CI (*confidence interval*) = interval spoľahlivosti, n = počet príhod, mITT = modifikovaná populácia intent-to-treat, N = počet účastníkov v mITT populácii, SEE = systémová embolická príhoda.

<sup>a</sup> Účastník môže byť zastúpený vo viacerých radoch.

<sup>b</sup> Výskyt príhod (%/rok) je prepočítaný ako počet príhod/expozícia osoborokov.

<sup>c</sup> 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 % CI: 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 % 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 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 verzus warfarín) pre primárny cieľový ukazovateľ v centrách s nižším priemerným časom dosiahnutia INR v liečebnom rozmedzí (INR TTR) pre warfarín bol 0,73 – 0,80 pre 3 najnižšie kvartily (INR TTR ≤ 57,7 % až ≤ 73,9 %). V centrách 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 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 verus warfarín, 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 počas celkového obdobia *intention-to-treat* (ITT) štúdie. Cieвна 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 warfarínom boli HR (99 % CI) pre cievnú mozgovú príhodu, SEE a CV mortalitu 0,87 (0,76; 0,99), pre MACE 0,89 (0,78; 1,00) a cievnú 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 versus 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 versus 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 pri závažnom krvácaní 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: Udalosti krvácania v štúdiu ENGAGE AF-TIMI 48 - bezpečnostná analýza počas obdobia liečby**

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

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

<sup>a</sup> Výskyt príhod (%/rok) je prepočítaný ako počet príhod/expozícia osoborokov.

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

<sup>c</sup> 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<sup>a</sup>**

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<sup>a</sup>**

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 AF-TIMI 48, bezpečnostná analýza počas obdobia liečby<sup>a</sup>**

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 verus warfarín; CI = interval spoľahlivosti.

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

<sup>a</sup> Obdobie liečby: Čas od prvej dávky skúšaného lieku do poslednej dávky plus 3 dni.

V analýze 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, malo závažné udalosti krvácania 104 (3,05 % ročne) účastníkov so zníženou dávkou edoxabánu 30 mg a 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 cievna 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 štúdií 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 porovnávacej skupine dostávali účastníci začiatočnú 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 boli belosi (69,6 %) a aziati (21,0 %), 3,8 % boli černoši a 5,3 % bolo kategorizovaných ako iná rasa.

Trvanie liečby bolo aspoň 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 úmrtnosti 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 štúdií 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 % CI): 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 % CI): 0,73 (0,5; 1,06)].

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

Primárny ukazovateľ <sup>a</sup>	Edoxabán 60 mg (znižovaná dávka 30 mg) (N = 4 118)	Warfarín (N = 4 122)	Edoxabán vs Warfarín HR (95 % CI) <sup>b</sup> p-hodnota <sup>c</sup>
Všetci účastníci so symptomatickým rekurentným VTE <sup>c</sup> , 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 verus warfarín; n = počet účastníkov s príhodami; N = počet účastníkov v mITT populácii; PE = pľúcna embólia; VTE = venózne tromboembolické príhody.

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

<sup>b</sup> HR, obojstranné CI sú založené na Cox 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/edoxabánovej placebovej dávky pri randomizácii (áno/nie).

<sup>c</sup> 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 vyskytol 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 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)  $\geq 500$  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 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 % CI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 pre superioritu].

**Tabuľka 11: Príhody krvácania v štúdiu Hokusai-VTE – bezpečnostná analýza obdobia liečby<sup>a</sup>**

	<b>Edoxabán 60 mg (znížená dávka 30 mg) (N = 4 118)</b>	<b>Warfarín (N = 4 122)</b>
<b>Klinicky významné krvácanie (Závažné a CRNM)<sup>b</sup>, n (%)</b>		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-hodnota	0,004 (pre superioritu)	
<b>Závažné krvácanie n (%)</b>		
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)
<b>CRNM krvácanie</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
<b>Všetky krvácania</b>		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
HR (95 % CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

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

<sup>a</sup> Obdobie počas liečby: čas od prvej dávky skúšaného lieku do poslednej dávky plus 3 dni.

<sup>b</sup> Primárny cieľový ukazovateľ bezpečnosti: klinicky významné krvácanie (kombinácia závažného a klinicky významného nezávažného krvácania).

V analýze podskupín, u účastníkov so zníženou dávkou 30 mg v štúdiu Hokusai-VTE pre telesnú hmotnosť  $\leq 60$  kg, stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek alebo súbežné užívanie inhibítorov P-gp, malo závažné krvácanie alebo udalosti CRNM krvácania 58 (7,9 %) účastníkov so zníženou dávkou edoxabánu 30 mg 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 % CI) 1,00 (0,85; 1,18), pri porovnaní 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 (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, 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.

Okrem klinického skúšania E314 sa v 10 európskych krajinách uskutočnila prospektívna mnohonárodná multicentrická postregistračná observačná štúdia (ETNA-AF) s 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 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 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, ktorí podstupujú 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, aby sa udržal INR v terapeutickom rozmedzí 2,0 až 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 ( $\leq 60$  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 tomto poradí) alebo u nich došlo k spontánnej konverzii (6,6 % a 8,6 %, v tomto 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.

Primárny ukazovateľ 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.

Primárny ukazovateľ 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 krvácania a 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. 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 <sup>c</sup>	Dávka (tableta) <sup>a</sup>	Dávka (suspenzia) <sup>a</sup>	Zníženie dávky <sup>b</sup>
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)

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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 m<sup>2</sup> pre osoby vo veku > 4 týždne a ≤ 8 týždňov, > 8 týždňov a ≤ 2 roky, > 2 roky a ≤ 12 rokov, v uvedenom poradí; eGFR 35 – 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pre chlapcov vo veku > 12 rokov až < 18 rokov a eGFR 30 – 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. 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 %) 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 na analýzu mITT)**

	<b>Edoxabán (N = 145)</b>	<b>Štandardná liečba (N = 141)</b>
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 <sup>a</sup>	1,01	-
Obojstranný 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 = venóznym tromboembolizmus.

<sup>a</sup> 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 nezávažných (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 potvrdenú závažnú a CRNM udalosť krvácania počas hlavného obdobia liečby a počas obdobia liečby [HR (95 % CI): 0,60 (0,139; 2,597)].

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Edoxabán sa absorbuje 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 sa podával 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 štúdií 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 menšie 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 hydrolyzou (prostredníctvom karboxylesterázy 1), konjugáciou alebo oxidáciou prostredníctvom CYP3A4/5 (< 10 %). Edoxabán má tri aktívne metabolity, prevládajúci metabolit (M-4), vytvorený hydrolyzou 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 biliárne/črevné vylučovanie 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 pri 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) <sup>1</sup>	Anti-FXa aktivita edoxabánu pred podaním dávky (IU/ml) <sup>2</sup>
Medián [rozmedzie 2,5 – 97,5 %]			
Prevenia 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.

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

<sup>2</sup> Hodnota pred podaním dávky je ekvivalentná  $c_{min}$ .

Hoci sa pri liečbe 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. predávkovanie a urgentná operácia (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 pri 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 sa posudzovala 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 rozsahu expozícií pozorovaných u dospelých pacientov, 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 pri 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  $\leq 60$  kg zníženú dávku edoxabánu na 50 % a mali podobnú účinnosť a menší výskyt krvácania v porovnaní s warfarínom.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

PT, INR, aPTT a anti-FXa lineárne korelujú s koncentráciami edoxabánu u dospelých. Lineárna korelácia sa pozorovala aj 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 60 mg/kg pre človeka (*maximum recommended human dose*, MRHD) na základe celkového povrchu tela v mg/m<sup>2</sup>. Zvýšené tehotenské straty po implantácii 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 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)

#### Kymbek 15 mg filmom obalené tablety

##### Filmový obal

karmelóza, sodná soľ (E466)  
maltodextrín  
glukóza, monohydrát  
lecitín (sójový) (E322)  
uhličitan vápenatý (E170)  
oxid železitý, žltý (E172)  
oxid železitý, červený (E172)

#### Kymbek 30 mg filmom obalené tablety

##### Filmový obal

karmelóza, sodná soľ (E466)  
maltodextrín  
glukóza, monohydrát  
lecitín (sójový) (E322)  
uhličitan vápenatý (E170)  
oxid železitý, červený (E172)

#### Kymbek 60 mg filmom obalené tablety

##### Filmový obal

karmelóza, sodná soľ (E466)  
maltodextrín  
glukóza, monohydrát  
lecitín (sójový) (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

Kymbek sa dodáva buď v blistroch alebo vo fľašiach. Priehľadné bezfarebné hliník-PVC/PE/PVDC blistre alebo fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE).

#### Blistrové balenia:

##### Kymbek 15 mg, 30 mg a 60 mg filmom obalené tablety

Každé balenie Kymbeku obsahuje 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet v priehľadných bezfarebných hliník-PVC/PE/PVDC blistroch.

Každé balenie Kymbeku obsahuje 10 x 1, 50 x 1 alebo 100 x 1 filmom obalenú tabletu v priehľadných bezfarebných perforovaných hliník-PVC/PE/PVDC blistroch s jednotlivými dávkami.

#### Fľaše:

##### Kymbek 15 mg, 30 mg a 60 mg filmom obalené tablety

Biela fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s bielym polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným viečkom, ktorá obsahuje 90 filmom obalených tabliet.

Na trh musia 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 s dĺžkou do 12 Fr a 125 cm. Jedna tableta edoxabánu sa má rozdrviť, suspendovať v 75 ml vody a ihneď podať enterálnou sondou. Po podaní sa má sonda vypláchnuť 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 REGISTRÁCI

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

## 8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Kymbek 15 mg filmom obalené tablety: 16/0025/25-S

Kymbek 30 mg filmom obalené tablety: 16/0026/25-S

Kymbek 60 mg filmom obalené tablety: 16/0027/25-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Február 2025