Sp. zn. sukls182034/2023, sukls182035/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Edoxaban Sandoz 30 mg potahované tablety
Edoxaban Sandoz 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Edoxaban Sandoz 30 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg edoxabanu ve formě 40,412 mg monohydrátu edoxaban-tosilátu.

Edoxaban Sandoz 60 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg edoxabanu ve formě 80,824 mg monohydrátu edoxaban-tosilátu.

Pomocné látky se známým účinkem

Edoxaban Sandoz 30 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 93,5 mg laktózy.

Edoxaban Sandoz 60 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 186,9 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Edoxaban Sandoz 30 mg potahované tablety
Světle růžová, kulatá (o průměru 8,6 mm), bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „EX 30“ na jedné straně.

Edoxaban Sandoz 60 mg potahované tablety
Světle žlutá, kulatá (o průměru 10,6 mm), bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „EX 60“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Edoxaban Sandoz je indikován k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (*nonvalvular atrial fibrillation*, NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory, jakými jsou kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (*transient ischaemic attack*, TIA).

Edoxaban Sandoz je indikován k léčbě hluboké žilní trombózy (*deep vein thrombosis*, DVT), plicní embolie (*pulmonary embolism*, PE) a prevenci rekurentních DVT a PE u dospělých (u hemodynamicky nestabilních pacientů s PE viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie
Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg jednou denně.
Léčba edoxabanem u pacientů s NVAF má být dlouhodobá.

Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentních DVT a PE (VTE)
Doporučená dávka edoxabanu je 60 mg jednou denně následující po zahájení léčby parenterálním antikoagulanciem podávaným po dobu nejméně 5 dnů (viz bod 5.1). Edoxaban a iniciální parenterální antikoagulancium nemají být podávány současně.
Trvání terapie při léčbě DVT a PE (žilní tromboembolické příhody, *venous thromboembolism* (VTE)) a při prevenci rekurentní VTE má být upraveno individuálně po pečlivém vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4). Terapie trvající krátkou dobu (nejméně 3 měsíce) má vycházet z přechodných rizikových faktorů (např. nedávného chirurgického zákroku, traumatu, imobilizace) a terapie trvající delší dobu mají vycházet z trvalých rizikových faktorů nebo idiopatické DVT nebo PE.

Při NVAF a VTE je doporučená dávka 30 mg edoxabanu jednou denně u pacientů s jedním nebo více následujícími klinickými faktory:
- Středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu (CL_{CR}) 15-50 ml/min)
- Nízká tělesná hmotnost ≤ 60 kg
- Souběžné užívání následujících inhibitorů P-glykoproteinu (P-gp): cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol.

Tabulka 1: Přehled dávkování při NVAF a VTE (DVT a PE)

Souhrnný průvodce dávkováním		
Doporučená dávka		60 mg edoxabanu jednou denně
Doporučené dávkování pro pacienty s jedním nebo více následujícími klinickými faktory:		
Porucha funkce ledvin	*Středně těžká nebo těžká (CL_{CR} 15-50 ml/min)*	30 mg edoxabanu jednou denně
Nízká tělesná hmotnost	*≤ 60 kg*	
Inhibitory P-gp	*Cyklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol*	

Vynechaná dávka
Pokud dojde k vynechání dávky edoxabanu, má se dávka užít okamžitě a pak se má pokračovat následující den užitím jedné dávky podle doporučení. Pacient nemá zdvojnásobovat předepsanou dávku ve stejný den, aby nahradil vynechanou dávku.

Přechod na edoxaban a z edoxabanu
U pacientů s NVAF a VTE je důležitá nepřetržitá antikoagulační terapie. Mohou nastat situace, které vyžadují změnu antikoagulační terapie (tabulka 2).

Tabulka 2: Změna antikoagulační léčby u pacientů s NVAF a VTE (DVT a PE)

Přechod na edoxaban		
Z	**Na**	**Doporučení**
Antagonista vitaminu K	Edoxaban	Ukončete podávání antagonisty vitaminu K a začněte podávat edoxaban, když mezinárodně normalizovaný poměr (*international normalised ratio*, INR) je ≤ 2,5.

Jiná perorální antikoagulancia než antagonista vitaminu K – dabigatran – rivaroxaban – apixaban	Edoxaban	Ukončete podávání dabigatranu, rivaroxabanu nebo apixabanu a v době, kdy měla být podána další dávka perorálního antikoagulancia, začněte podávat edoxaban (viz bod 5.1).
Parenterální antikoagulancia	Edoxaban	Tyto léčivé přípravky se nemají podávat současně. Subkutánní antikoagulancia (tj. nízkomolekulární hepariny, fondaparinux): Ukončete subkutánní podávání antikoagulancia a v době, kdy měla být podána další dávka subkutánně podávaného antikoagulancia, začněte podávat edoxaban.
		Intravenózně podávaný nefrakcionovaný heparin (*unfractionated heparin*, UFH): Přerušte infuzi a o 4 hodiny později začněte podávat edoxaban.

Přechod z edoxabanu		
Z	**Na**	**Doporučení**
Edoxaban	Antagonista vitaminu K	Během přechodu z edoxabanu na antagonistu vitaminu K existuje možnost nedostatečné antikoagulace. Během jakéhokoliv přechodu na alternativní antikoagulancium je třeba zajistit kontinuální adekvátní antikoagulaci. *Perorální možnost:* Pacientům, kteří v současnosti užívají dávku 60 mg, podávejte edoxaban v dávce 30 mg jednou denně spolu s vhodnou dávkou antagonisty vitaminu K. Pacientům, kteří v současnosti užívají dávku 30 mg (z důvodu jednoho nebo více z následujících klinických faktorů: středně těžká až těžká porucha funkce ledvin (CL_{CR} 15-50 ml/min), nízká tělesná hmotnost nebo použití s některými inhibitory P-gp), podávejte edoxaban v dávce 15 mg jednou denně spolu s vhodnou dávkou antagonisty vitaminu K. Pacienti nemají užívat nasycovací dávku antagonisty vitaminu K za účelem rychlého dosažení stabilní hodnoty INR mezi 2 a 3. Doporučuje se vzít v úvahu udržovací dávku antagonisty vitaminu K a to, zda pacient dříve užíval antagonistu vitaminu K, nebo v souladu s místní praxí použít platný léčebný algoritmus pro antagonisty vitaminu K řízený INR. Jakmile je dosaženo stabilní hodnoty INR ≥ 2,0, má se podávání edoxabanu ukončit. U většiny pacientů (85 %) by mělo být možné dosáhnout INR ≥ 2,0 v průběhu 14 dnů souběžného podávání edoxabanu a antagonisty vitaminu K. Po 14 dnech se doporučuje podávání edoxabanu ukončit a pokračovat v titrování dávky antagonisty vitaminu K do dosažení hodnoty INR mezi 2 a 3. V průběhu prvních 14 dnů souběžné léčby se doporučuje měřit INR minimálně 3krát těsně před užitím denní dávky edoxabanu, aby se minimalizoval vliv edoxabanu na hodnotu INR. Souběžné podávání edoxabanu a antagonisty vitaminu K může zvýšit INR po podání edoxabanu až o 46 %. *Parenterální možnost:* Ukončete podávání edoxabanu a v době, kdy měla být podána další dávka edoxabanu, podejte parenterální antikoagulancium a antagonistu vitaminu K. Jakmile je dosaženo stabilní hodnoty INR ≥ 2,0, má se podávání parenterálního antikoagulancia ukončit a pokračovat v podávání antagonisty vitaminu K.

Přechod z edoxabanu		
Z	**Na**	**Doporučení**
Edoxaban	Jiná perorální antikoagulancia než antagonista vitaminu K	Ukončete podávání edoxabanu a v době, kdy měla být podána další dávka edoxabanu, začněte podávat jiné antikoagulancium než antagonistu vitaminu K.
Edoxaban	Parenterální antikoagulancia	Tyto léčivé přípravky se nemají podávat současně. Ukončete podávání edoxabanu a v době, kdy měla být podána další dávka edoxabanu, začněte podávat parenterální antikoagulancium.

Zvláštní populace

Starší pacienti
Nevyžaduje se snížení dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
Renální funkce se má posoudit před zahájením léčby edoxabanem u všech pacientů výpočtem CL_{CR}, aby bylo možné vyloučit pacienty v konečném stadiu renálního onemocnění (tj. CL_{CR} < 15 ml/min), podat správnou dávku edoxabanu pacientům s CL_{CR} 15-50 ml/min (30 mg jednou denně), pacientům s CL_{CR} > 50 ml/min (60 mg jednou denně) a aby bylo možné rozhodnout o použití edoxabanu u pacientů se zvýšenou clearance kreatininu (viz bod 4.4).

Renální funkce se má posoudit také při podezření na změnu renální funkce v průběhu léčby (např. při hypovolémii, dehydrataci a v případě souběžného použití některých léčivých přípravků).

Metoda, která byla použita při posuzování renální funkce (CL_{CR} v ml/min) v průběhu klinického vývoje edoxabanu, byla metoda podle Cockcrofta a Gaulta. Vzorec je následující:

– Pro kreatinin v µmol/l:

$$\frac{1{,}23 \times (140 - \text{věk [roky]}) \times \text{tělesná hmotnost [kg]} \ (\times 0{,}85 \text{ pro ženy})}{\text{sérový kreatinin [µmol/l]}}$$

– Pro kreatinin v mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{věk [roky]}) \times \text{tělesná hmotnost [kg]} \ (\times 0{,}85 \text{ pro ženy})}{72 \times \text{sérový kreatinin [mg/dl]}}$$

Doporučuje se použití této metody při posuzování CL_{CR} pacientů před léčbou a v průběhu léčby edoxabanem.

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (CL_{CR} > 50-80 ml/min) je doporučená dávka edoxabanu 60 mg jednou denně.

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{CR} 15-50 ml/min) je doporučená dávka edoxabanu 30 mg jednou denně (viz bod 5.2).
U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (*end stage renal disease*, ESRD) (CL_{CR} < 15 ml/min) nebo u pacientů na dialýze se použití edoxabanu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater
Edoxaban je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (viz bod 4.3).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se použití edoxabanu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučená dávka edoxabanu 60 mg jednou denně (viz bod 5.2). Edoxaban se má používat s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (hladina alaninaminotransferázy (*alanine aminotransferase*, ALT) nebo aspartátaminotransferázy (*aspartate transaminase*, AST) >2 x horní limit normálu (*upper limit of normal*, ULN)) nebo celkovým bilirubinem ≥1,5 x horní limit normálu byli z účasti v klinických studiích vyloučeni. Proto se má edoxaban u této populace používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před zahájením podávání edoxabanu se mají provést funkční jaterní testy.

Tělesná hmotnost
U pacientů s tělesnou hmotností ≤ 60 kg je doporučená dávka edoxabanu 30 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Pohlaví
Není nutné žádné snížení dávky (viz bod 5.2).

Souběžné použití přípravku Edoxaban Sandoz s inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)
U pacientů, kteří souběžně užívají přípravek Edoxaban Sandoz a následující inhibitory P-gp: cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol, je doporučená dávka přípravku Edoxaban Sandoz 30 mg jednou denně (viz bod 4.5).
Při souběžném použití amiodaronu, chinidinu nebo verapamilu není nutné žádné snížení dávky (viz bod 4.5).
Použití přípravku Edoxaban Sandoz s jinými inhibitory P-gp, včetně inhibitorů proteázy viru lidské imunodeficience (*human immunodeficiency virus*, HIV) nebylo zkoumáno.

Pacienti podstupující kardioverzi
Léčba přípravkem Edoxaban Sandoz může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze. U pacientů podstupujících kardioverzi řízenou transezofageální echokardiografií (*transoesophageal echocardiogram*, TEE), kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba přípravkem Edoxaban Sandoz zahájena nejméně **2 hodiny** před kardioverzí, aby byla zajištěna odpovídající antikoagulace (viz body 5.1 a 5.2). V den zákroku se má kardioverze provést v průběhu 12 hodin od podání přípravku Edoxaban Sandoz.
Pro všechny pacienty podstupující kardioverzi: Před provedením kardioverze je třeba u všech pacientů prověřit, že pacient užil přípravek Edoxaban Sandoz tak, jak bylo předepsáno. Při rozhodování o zahájení léčby a o jejím trvání se musí vzít v úvahu pokyny dané doporučením pro antikoagulační léčbu pacientů podstupujících kardioverzi.

Pediatrická populace
Použití edoxabanu u dětí a dospívajících ve věku od narození do 18 let s potvrzenými příhodami VTE (PE a/nebo DVT) se nedoporučuje, protože jeho účinnost nebyla stanovena. Dostupné údaje u pacientů s VTE jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

<u>Způsob podání</u>
Perorální podání.
Edoxaban se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).
Pacientům, kteří nemohou spolknout tabletu vcelku, lze tablety přípravku Edoxaban Sandoz rozdrtit a smíchat s vodou nebo jablečným pyré a ihned perorálně podat (viz bod 5.2).

Další možností je rozdrtit tablety přípravku Edoxaban Sandoz, rozpustit v malém množství vody a okamžitě podat nasogastrickou sondou nebo výživovou gastrosondou, kterou je poté nutno propláchnout vodou (viz bod 5.2). Rozdrcené tablety přípravku Edoxaban Sandoz jsou stabilní ve vodě a v jablečném pyré po dobu až 4 hodin.
Pro další informace ohledně podávání výživovou gastrosondou, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní krvácení.

Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení.

Léze nebo stav, který je považován za významné riziko závažného krvácení. Mohou mezi ně patřit současné nebo nedávno prodělané ulcerace gastrointestinálního traktu, přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku.

Nekontrolovaná těžká hypertenze.

Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, např. UFH, nízkomolekulárními hepariny (enoxaparinem, dalteparinem atd.), heparinovými deriváty (fondaparinuxem atd.), perorálními antikoagulancii (warfarinem, dabigatran-etexilátem, rivaroxabanem, apixabanem atd.) s výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z perorální antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Edoxaban 15 mg není indikován k monoterapii, jelikož ta může vést ke snížené účinnosti. Je indikován pouze pro přechod z edoxabanu 30 mg (u pacientů s jedním nebo více klinickými faktory pro zvýšení expozice viz tabulka 1) na antagonisty vitaminu K, spolu s příslušnou dávkou antagonisty vitamínu K (viz tabulka 2, bod 4.2).

Riziko krvácení
Edoxaban zvyšuje riziko krvácení a může způsobit závažné, potenciálně smrtelné krvácení. Při použití edoxabanu, stejně jako při použití jiných antikoagulancií, se doporučuje opatrnost u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání edoxabanu je třeba přerušit (viz body 4.8 a 4.9).

V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby edoxabanem v porovnání s léčbou antagonisty vitaminu K častěji pozorováno slizniční krvácení (např. epistaxe, gingivální, gastrointestinální, genitourinální krvácení) a anémie. Proto kromě adekvátního klinického sledování, pokud je to vhodné, může být laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu přínosem pro detekci okultního krvácení.

U několika podskupin pacientů (podrobně uvedených dále) hrozí zvýšené riziko krvácení. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se po zahájení léčby neobjeví známky a příznaky krvácivých komplikací a anémie (viz bod 4.8). Při jakémkoli nevysvětlitelném poklesu hladin hemoglobinu nebo krevního tlaku je třeba hledat místo krvácení.

Antikoagulační účinek edoxabanu nelze spolehlivě monitorovat standardními laboratorními testy. Specifická látka na zvrácení antikoagulačního účinku edoxabanu není dostupná (viz bod 4.9).

Hemodialýza významně nepřispívá ke clearance edoxabanu (viz bod 5.2).

Starší osoby
U starších pacientů se má edoxaban souběžně s kyselinou acetylsalicylovou (*acetylsalicylic acid*, ASA) používat s opatrností kvůli možnému vyššímu riziku krvácení (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin
Plazmatická plocha pod křivkou (*area under the curve*, AUC) u subjektů s lehkou (CL_{CR} > 50 - 80 ml/min), středně těžkou (CL_{CR} 30-50 ml/min) a těžkou (CL_{CR} < 30 ml/min, avšak ne na dialýze) poruchou funkce ledvin byla zvýšená o 32 %, 74 %, resp. o 72 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (snížení dávky viz bod 4.2).

U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nebo u pacientů na dialýze se použití přípravku Edoxaban Sandoz nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Renální funkce u NVAF
U edoxabanu byla v porovnání s dobře nastaveným režimem léčby warfarinem pozorována tendence ke snižování účinnosti při zvyšující se CL_{CR} (viz bod 5.1, ENGAGE AF-TIMI 48 a další údaje z hodnocení E314 a ETNA-AF).
Edoxaban se má používat u pacientů s NVAF a vysokou CL_{CR} pouze po pečlivém posouzení rizika tromboembolie a krvácení u každého případu jednotlivě.

Posouzení renální funkce: CL_{CR} se má sledovat na začátku léčby u všech pacientů a následně, pokud je to klinicky indikováno (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater
Edoxaban se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Edoxaban se má používat s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (ALT/AST >2 x horní limit normálu) nebo celkovým bilirubinem ≥1,5 x horní limit normálu byli z účasti v klinické studií vyloučeni. Proto se má edoxaban u této populace používat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2). Před zahájením podávání edoxabanu se mají provést funkční jaterní testy.
U pacientů léčených edoxabanem po dobu delší než 1 rok se doporučuje pravidelné sledování funkce jater.

Přerušení léčby z důvodu chirurgického zákroku a jiných intervencí
Je-li nutné přerušit antikoagulační léčbu, aby se snížilo riziko krvácení při chirurgických či jiných zákrocích, má se ukončit podávání edoxabanu co nejdříve, pokud možno nejméně 24 hodin před zákrokem.

Při rozhodování, zda by měl být zákrok odložen až do doby, kdy uplyne 24 hodin od poslední dávky edoxabanu, se má zvážit zvýšené riziko krvácení vzhledem k naléhavosti intervence. Edoxaban se má po chirurgických či jiných zákrocích začít znovu podávat, jakmile je zajištěna odpovídající hemostáza, přičemž doba do nástupu antikoagulačního léčebného účinku edoxabanu je 1-2 hodiny. Není-li možné podávat v průběhu chirurgické intervence nebo po ní perorální léčivé přípravky, zvažte podání parenterálního antikoagulancia, a pak přejděte na perorální podávání edoxabanu jednou denně (viz bod 4.2).

Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu
Souběžné použití léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu může zvýšit riziko krvácení. Mezi takové léčivé přípravky patří ASA, inhibitory receptoru destiček $P2Y_{12}$, jiná antitrombotika, fibrinolytická terapie, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) a dlouhodobě podávané nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) (viz bod 4.5).

Umělé srdeční chlopně a středně závažná až závažná mitrální stenóza
Edoxaban nebyl hodnocen u pacientů s mechanickými srdečními chlopněmi, u pacientů v průběhu prvních 3 měsíců po implantaci bioprostetické srdeční chlopně s atriální fibrilací nebo bez ní ani u pacientů se středně závažnou až závažnou mitrální stenózou. Proto se použití edoxabanu u těchto pacientů nedoporučuje.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE nebo pacienti, kteří vyžadují trombolýzu nebo plicní embolektomii
Edoxaban se nedoporučuje jako alternativa UFH u hemodynamicky nestabilních pacientů s plicní embolií nebo u těch, kterým může být provedena trombolýza nebo plicní embolektomie, jelikož bezpečnost a účinnost edoxabanu nebyly v těchto klinických situacích stanoveny.

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním
Účinnost a bezpečnost edoxabanu v léčbě a/nebo prevenci VTE u pacientů s aktivním nádorovým onemocněním nebyla stanovena.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem
Přímo působící perorální antikoagulancia (*direct acting oral anticoagulants*, DOAC) zahrnující edoxaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitaminu K.

Laboratorní koagulační parametry
Přestože léčba edoxabanem nevyžaduje rutinní monitorování, je možné účinek na antikoagulaci odhadnout pomocí kalibrované kvantitativní analýzy aktivity anti-faktoru Xa (anti-FXa), což může pomoci při klinickém rozhodování v určitých situacích, jako např. při předávkování a při urgentním chirurgickém zákroku (viz také bod 5.2).

Edoxaban prodlužuje standardní koagulační testy, např. protrombinový čas (*prothrombin time*, PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), což je důsledkem inhibice faktoru Xa (FXa). Zaznamenané změny těchto koagulačních testů při očekávané léčebné dávce jsou však malé, velmi kolísají a nelze je použít ke sledování antikoagulačního účinku edoxabanu.

Edoxaban Sandoz obsahuje laktózu
Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Edoxaban Sandoz obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Edoxaban se absorbuje převážně v horní části gastrointestinálního traktu. Proto léčivé přípravky nebo chorobné stavy, které zrychlují vyprazdňování žaludku a motilitu střev, mohou snižovat rozpouštění a absorpci edoxabanu.

Inhibitory P-gp
Edoxaban je substrátem pro efluxní transportér P-gp. Ve studiích farmakokinetiky vedlo souběžné podávání edoxabanu s inhibitory P-gp cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem, ketokonazolem, chinidinem nebo verapamilem ke zvýšení plazmatické koncentrace edoxabanu.

Souběžné použití edoxabanu s cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem nebo ketokonazolem vyžaduje snížení dávky na 30 mg jednou denně. Na základě klinických údajů souběžné použití edoxabanu s chinidinem, verapamilem nebo amiodaronem nevyžaduje snížení dávky (viz bod 4.2).
Použití edoxabanu s jinými inhibitory P-gp, včetně inhibitorů proteázy viru lidské imunodeficience (HIV), nebylo zkoumáno.

Edoxaban v dávce 30 mg jednou denně je nutné podávat při souběžném použití s následujícími inhibitory P-gp:

- *Cyklosporin:* současné podání jedné dávky 500 mg cyklosporinu s jednou dávkou 60 mg edoxabanu zvýšilo AUC a maximální sérovou koncentraci (C_{max}) edoxabanu o 73 %, resp. o 74 %.
- *Dronedaron:* dronedaron v dávce 400 mg dvakrát denně podávaný po dobu 7 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 5. den zvýšil AUC a C_{max} edoxabanu o 85 %, resp. o 46 %.
- *Erythromycin:* erythromycin v dávce 500 mg čtyřikrát denně podávaný po dobu 8 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 7. den zvýšil AUC a C_{max} edoxabanu o 85 %, resp. o 68 %.
- *Ketokonazol:* ketokonazol v dávce 400 mg jednou denně podávaný po dobu 7 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 4. den zvýšil AUC a C_{max} edoxabanu o 87 %, resp. o 89 %.

Podávání edoxabanu v dávce 60 mg jednou denně se doporučuje při souběžném použití s následujícími inhibitory P-gp:
- *Chinidin:* chinidin v dávce 300 mg jednou denně 1. a 4. den a třikrát denně 2. a 3. den, s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 3. den zvýšil AUC edoxabanu za 24 hodin o 77 % a C_{max} o 85 %.
- *Verapamil:* verapamil v dávce 240 mg jednou denně podávaný po dobu 11 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 10. den zvýšil AUC a C_{max} edoxabanu přibližně o 53 %.
- *Amiodaron:* souběžné podávání amiodaronu 400 mg jednou denně s edoxabanem 60 mg jednou denně zvýšilo AUC o 40 % a C_{max} o 66 %. Toto zvýšení nebylo považováno za klinicky významné. Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 zabývající se NVAF byly výsledky účinnosti a bezpečnosti podobné u subjektů se souběžným podáváním amiodaronu a bez souběžného podávání amiodaronu.
- *Klarithromycin:* klarithromycin (v dávce 500 mg dvakrát denně) podávaný po dobu 10 dnů s jednou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 9. den zvýšil AUC a C_{max} edoxabanu přibližně o 53 %, resp. o 27 %.

<u>Induktory P-gp</u>
Souběžné podávání edoxabanu s induktorem P-gp rifampicinem vedlo k poklesu střední hodnoty AUC edoxabanu a zkrácenému poločasu, s možným poklesem farmakodynamického účinku. Současné podání edoxabanu s jinými induktory P-gp (např. fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou) může vést ke snížení plazmatických koncentrací edoxabanu. Při souběžném podávání s induktory P-gp se má edoxaban používat s opatrností.

<u>Substráty P-gp</u>
Digoxin
Souběžné podávání edoxabanu v dávce 60 mg jednou denně 1. až 14. den s opakovanou dávkou digoxinu 0,25 mg dvakrát denně (8. a 9. den) a 0,25 mg jednou denně (10. až 14. den) zvýšilo C_{max} edoxabanu o 17 % bez významného účinku na AUC nebo renální clearance v ustáleném stavu. Při hodnocení účinků edoxabanu na farmakokinetiku digoxinu došlo ke zvýšení C_{max} digoxinu přibližně o 28 % a AUC o 7 %. To nebylo považováno za klinicky relevantní. Při podávání edoxabanu s digoxinem není nutná žádná úprava dávky.

<u>Antikoagulancia, antiagregancia, NSAID a SSRI/SNRI</u>
Antikoagulancia
Souběžné podávání edoxabanu s jinými antikoagulancii je kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.3).

ASA
Souběžné podávání ASA (100 mg nebo 325 mg) a edoxabanu zvýšilo dobu krvácivosti vzhledem ke kterémukoli z těchto léčivých přípravků podaných samostatně. Souběžné podávání vysokých dávek ASA (325 mg) zvýšilo C_{max} a AUC edoxabanu v ustáleném stavu o 35 %, resp. o 32 %. Dlouhodobé souběžné podávání vysokých dávek ASA (325 mg) a edoxabanu se nedoporučuje. Souběžné podávání vyšších dávek ASA než 100 mg se má provádět pouze pod lékařským dohledem.

V klinických studiích bylo povoleno souběžné použití ASA (v nízké dávce ≤ 100 mg/den), jiných antiagregancií a thienopyridinů a vedlo k přibližně 2násobnému nárůstu závažného krvácení ve srovnání s terapií bez souběžné léčby, i když v podobné míře ve skupinách s edoxabanem a warfarinem (viz bod 4.4).

Souběžné podávání nízké dávky ASA (≤ 100 mg) neovlivnilo maximální ani celkovou expozici edoxabanu, ani po jedné dávce, ani v ustáleném stavu.
Edoxaban lze podávat souběžně s ASA v nízké dávce (≤ 100 mg/den).

Inhibitory trombocytů
Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 bylo povoleno souběžné použití thienopyridinů (např. klopidogrelu) v monoterapii a vedlo ke zvýšení klinicky relevantního krvácení. Při použití edoxabanu však bylo riziko krvácení nižší ve srovnání s warfarinem (viz bod 4.4).

Existují velmi omezené zkušenosti při použití edoxabanu s duální antiagregační léčbou nebo fibrinolytickými látkami.

NSAID
Souběžné podávání naproxenu a edoxabanu zvýšilo dobu krvácivosti vzhledem ke kterémukoli z těchto léčivých přípravků při samostatném podávání. Naproxen neměl žádný vliv na C_{max} a AUC edoxabanu. V klinických studiích vedlo souběžné podávání NSAID ke zvýšení klinicky relevantního krvácení. Dlouhodobé používání NSAID s edoxabanem se nedoporučuje.

SSRI/SNRI
Stejně jako u jiných antikoagulancií může u pacientů současné užívání přípravku se SSRI nebo SNRI zvýšit riziko krvácení v důsledku jejich hlášeného účinku na trombocyty (viz bod 4.4).

Účinek edoxabanu na jiné léčivé přípravky

Edoxaban zvýšil C_{max} souběžně podávaného digoxinu o 28 %; AUC však nebyla ovlivněna. Edoxaban neměl žádný vliv na C_{max} a AUC chinidinu.

Edoxaban snížil C_{max} a AUC souběžně podávaného verapamilu o 14 %, resp. o 16 %.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku
Ženy ve fertilním věku musí během léčby edoxabanem zabránit otěhotnění.

Těhotenství
Bezpečnost a účinnost edoxabanu u těhotných žen nebyly stanoveny. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k možné reprodukční toxicitě, známému riziku krvácení a důkazu, že edoxaban prochází placentou, je přípravek Edoxaban Sandoz kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení
Bezpečnost a účinnost edoxabanu u kojících žen nebyly stanoveny. Údaje z experimentů na zvířatech signalizují, že je edoxaban vylučován do mateřského mléka. Proto je podávání přípravku Edoxaban Sandoz v období kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu.

Fertilita
Nebyly provedeny žádné specifické studie užívání edoxabanu u lidí s cílem vyhodnotit účinky na fertilitu. Ve studii samčí a samičí fertility na potkanech nebyly pozorovány žádné účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Edoxaban Sandoz nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil edoxabanu vychází ze dvou studií fáze 3 (21 105 pacientů s NVAF a 8 292 pacientů s VTE (DVT a PE)) a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky spojené s léčbou edoxabanem jsou epistaxe (7,7 %), hematurie (6,9 %) a anémie (5,3 %).

Krvácení může nastat na jakémkoli místě a může být závažné, a dokonce fatální (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků
V tabulce 3 je uveden přehled nežádoucích účinků ze dvou pivotních studií fáze 3 u pacientů s VTE a NVAF, společný pro obě indikace, a nežádoucí účinky pozorované v období po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA a podle frekvence za pomoci následující konvence: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Přehled nežádoucích účinků pro NVAF a VTE

Třídy orgánových systémů	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	
Anémie	Časté
Trombocytopenie	Méně časté
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné
Alergický edém	Vzácné
Poruchy nervového systému	
Závratě	Časté
Bolest hlavy	Časté
Intrakraniální krvácení (*intracranial haemorrhage*, ICH)	Méně časté
Subarachnoidální krvácení	Vzácné
Poruchy oka	
Krvácení spojivky/skléry	Méně časté
Nitrooční krvácení	Méně časté
Srdeční poruchy	
Perikardiální krvácení	Vzácné
Cévní poruchy	
Jiné krvácení	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Epistaxe	Časté
Hemoptýza	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Bolest břicha	Časté

Krvácení v dolní části gastrointestinálního traktu	Časté
Krvácení v horní části gastrointestinálního traktu	Časté
Orální krvácení / krvácení z faryngu	Časté
Nauzea	Časté
Retroperitoneální krvácení	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	
Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	Časté
Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	Časté
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Méně časté
Zvýšené hladiny transamináz	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Krvácení do měkkých tkání kůže	Časté
Vyrážka	Časté
Svědění	Časté
Kopřivka	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Intramuskulární krvácení (bez kompartment syndromu)	Vzácné
Nitrokloubní krvácení	Vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	
Makroskopická hematurie / krvácení z močové trubice	Časté
Antikoagulancii indukovaná nefropatie	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Vaginální krvácení[1]	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Krvácení v místě vpichu	Časté
Vyšetření	
Abnormální funkční jaterní test	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Krvácení v místě operace	Méně časté
Subdurální krvácení	Vzácné
Krvácení v souvislosti s výkonem	Vzácné

[1] Četnost hlášení vychází z populace žen v klinických studiích. Vaginální krvácení bylo hlášeno často u žen do 50 let věku, zatímco méně často bylo hlášeno u žen nad 50 let věku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hemoragická anémie

Vzhledem k farmakologickému mechanismu působení může být užívání edoxabanu spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo jakéhokoli orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Známky, příznaky a závažnost (včetně fatálního zakončení) se mohou různit podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie (viz bod 4.9). V klinických studiích bylo během dlouhodobé léčby edoxabanem v porovnání s léčbou antagonisty vitaminu K mnohem častěji pozorováno slizniční krvácení (např. epistaxe, gastrointestinální krvácení, urogenitální krvácení) a anémie. Při posuzování stavu může být potřeba, pokud je to shledáno vhodným, kromě adekvátního klinického

sledování pacientů provést laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu pro detekci okultního krvácení. Riziko krvácení bude možná zvýšeno u některých skupin pacientů, například osob s nekontrolovanou těžkou arteriální hypertenzí a/nebo souběžnou léčbou ovlivňující krevní srážlivost (viz bod 4.4). Menstruační krvácení může být intenzivnější a/nebo prodloužené. Hemoragické komplikace se mohou projevovat jako celková slabost, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. V souvislosti s užíváním edoxabanu byly hlášeny známé sekundární komplikace závažného krvácení, jako je například kompartment syndrom a renální selhání v důsledku hypoperfuze nebo antikoagulancii indukovaná nefropatie. Možnost krvácení je proto třeba zvážit při posuzování stavu pacientů s jakoukoli antikoagulační léčbou.

Pediatrická populace
Bezpečnost edoxabanu byla hodnocena ve dvou studiích fáze 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE) u pediatrických pacientů ve věku od narození do méně než 18 let s VTE (286 pacientů, 145 pacientů léčených edoxabanem) a se srdečním onemocněním s rizikem trombotických příhod (167 pacientů, 109 pacientů léčených edoxabanem). Obecně byl bezpečnostní profil u dětí podobný jako v populaci dospělých pacientů (viz tabulka 3). Celkově se u 16,6 % pediatrických pacientů léčených edoxabanem kvůli VTE vyskytly nežádoucí účinky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48, 100 41 Praha 10,
Webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování edoxabanem může vést ke krvácení. Zkušenosti s případy předávkování jsou velmi omezené.

Specifické antidotum blokující farmakodynamický účinek edoxabanu není k dispozici.

V případě předávkování edoxabanem lze za účelem snížení absorpce zvážit včasné podání aktivního uhlí. Toto doporučení je založeno na standardní léčbě předávkování léčivými přípravky a vychází z dostupných údajů s podobnými sloučeninami, protože použití aktivního uhlí ke snížení absorpce edoxabanu nebylo specificky testováno v klinickém programu edoxabanu.

Léčba krvácení
Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného edoxabanem, musí se podání další dávky edoxabanu odložit nebo se léčba musí ukončit, dle potřeby. Edoxaban má poločas asi 10 až 14 hodin (viz bod 5.2). Léčba má být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. Podle potřeby je třeba použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. u závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhradou tekutin a zajištěním hemodynamické podpory, krevní deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti na přidružené anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty.

U život ohrožujícího krvácení, které nelze kontrolovat pomocí takových opatření, jako je transfuze nebo hemostáza, bylo prokázáno, že podání koncentrátu protrombinového komplexu 4 faktorů (*prothrombin complex concentrate*, PCC) v dávce 50 IU/kg zvrátí účinky edoxabanu za 30 minut po dokončení infuze.

Lze také zvážit podání rekombinantního faktoru VIIa (r-FVIIa). S použitím tohoto přípravku u osob užívajících edoxaban jsou však k dispozici pouze omezené klinické zkušenosti.

V případě závažného krvácení se má zvážit konzultace s odborníkem na koagulaci, pokud je odborník v místě dostupný.

Neočekává se, že by protamin-sulfát a vitamin K ovlivnily antikoagulační aktivitu edoxabanu.

U osob užívajících edoxaban neexistují zkušenosti s použitím antifibrinolytik (kyseliny tranexamové, kyseliny aminokapronové). Neexistují ani vědecká zdůvodnění přínosu, ani zkušenosti s použitím systémových hemostatik (desmopresinu, aprotininu) u osob užívajících edoxaban. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u edoxabanu neočekává možnost odstranění dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, přímé inhibitory faktoru Xa; ATC kód: B01AF03

Mechanismus účinku
Edoxaban je vysoce selektivní, přímý a reverzibilní inhibitor FXa, serinové proteázy nacházející se v závěrečné společné cestě koagulační kaskády. Edoxaban inhibuje volný FXa a aktivitu protrombinázy. Inhibice FXa v koagulační kaskádě snižuje tvorbu trombinu, prodlužuje koagulační čas a snižuje riziko vzniku trombu.

Farmakodynamické účinky
Edoxaban vykazuje rychlý nástup farmakodynamických účinků během 1-2 hodin, což odpovídá maximální expozici edoxabanu (C_{max}). Farmakodynamické účinky stanovené analýzou anti-FXa aktivity jsou předvídatelné a korelují s dávkou a koncentrací edoxabanu. Edoxaban také v testech prodlužuje koagulační čas, např. PT a aPTT, což je důsledkem inhibice FXa. Změny pozorované v těchto koagulačních testech se očekávají při terapeutické dávce, jsou však malé, podléhají vysokému stupni variability a nelze je použít ke sledování antikoagulačního účinku edoxabanu.

Účinky markerů koagulace při přechodu z rivaroxabanu, dabigatranu nebo apixabanu na edoxaban
V klinických farmakologických studiích užívaly zdravé subjekty rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně, dabigatran v dávce 150 mg dvakrát denně nebo apixaban v dávce 5 mg dvakrát denně; 4. den následovala jedna dávka 60 mg edoxabanu. Byl zjišťován vliv na PT a další koagulační biologické markery (např. anti-FXa, aPTT). PT po přechodu na edoxaban 4. den odpovídal PT při užívání rivaroxabanu a apixabanu 3. den. U dabigatranu byla pozorována vyšší aktivita aPTT po podání edoxabanu při předchozí léčbě dabigatranem ve srovnání s aktivitou aPTT po léčbě samotným edoxabanem. To se považuje za přetrvávající účinek léčby dabigatranem, nevedlo to však k prodloužení krvácivosti.
Na základě těchto údajů lze při přechodu z těchto antikoagulancií na edoxaban zahájit první dávkou edoxabanu v době, kdy měla být podána další plánovaná dávka předchozího antikoagulancia (viz bod 4.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace
Klinický program edoxabanu pro fibrilaci síní byl navržen tak, aby se prokázala účinnost a bezpečnost dvou různých dávek ve skupinách s edoxabanem oproti warfarinu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u subjektů s NVAF a středním až vysokým rizikem cévní mozkové příhody a systémových embolických příhod (*systemic embolic events*, SEE).

V pivotní studii ENGAGE AF-TIMI 48 (příhodami řízená, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná studie fáze 3 s paralelními skupinami) bylo 21 105 subjektů s průměrným skóre $CHADS_2$ (kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, cévní mozková příhoda) 2,8 randomizováno buď do léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 30 mg jednou denně, nebo do léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg jednou denně nebo do skupiny s warfarinem. Subjekty z obou léčebných skupin s edoxabanem užívaly poloviční dávku, pokud byl přítomen jeden nebo více z následujících klinických faktorů: středně těžká porucha funkce ledvin (CL_{CR} 30-50 ml/min), nízká tělesná hmotnost (≤ 60 kg) nebo souběžné použití specifických inhibitorů P-gp (verapamilu, chinidinu,

dronedaronu).

Primární cílový parametr účinnosti byl kombinací cévní mozkové příhody a SEE. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly: kombinaci cévní mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin; závažnou kardiovaskulární nežádoucí příhodu (MACE), která byla kombinací infarktu myokardu (*myocardial infarction*, MI) bez fatálních následků, cévní mozkové příhody bez fatálních následků, SEE bez fatálních následků a úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo v důsledku krvácení; kombinaci cévní mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z jakýchkoli příčin.

Medián expozice hodnocenému léčivému přípravku u obou léčebných skupin s edoxabanem v dávce 60 mg a 30 mg ve studii byl 2,5 roku. Medián následného sledování ve studii u obou léčebných skupin s edoxabanem v dávce 60 mg a 30 mg byl 2,8 roku. Medián expozice vyjádřený v pacientorocích byl 15 471 u léčebné skupiny užívající 60 mg, resp. 15 840 u léčebné skupiny užívající 30 mg, a medián následného sledování vyjádřený v pacientorocích byl 19 191 u léčebné skupiny užívající 60 mg, resp. 19 216 u léčebné skupiny užívající 30 mg.

Ve skupině s warfarinem byl medián doby v terapeutickém rozmezí (*time in therapeutic range* (TTR); INR 2,0 až 3,0) 68,4 %.

Hlavní analýza účinnosti byla zaměřena na průkaz non-inferiority edoxabanu oproti warfarinu při první cévní mozkové příhodě nebo SEE, které se objevily v průběhu léčby nebo do 3 dnů od poslední užité dávky v modifikované populaci podle původního léčebného záměru (*modified intention-to-treat*, mITT). Edoxaban v dávce 60 mg byl non-inferiorní oproti warfarinu u primárního cílového parametru účinnosti cévní mozkové příhody nebo SEE (horní limit 97,5% intervalu spolehlivosti [*confidence interval*, CI] poměru rizik [*hazard ratio,* HR] byl pod předem určenou hranicí non-inferiority 1,38) (tabulka 4).

Tabulka 4: Cévní mozkové příhody a SEE ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, on-treatment)

Primární cílový parametr	**Edoxaban 60 mg (redukovaná dávka 30 mg) (n = 7 012)**	**Warfarin (n = 7 012)**
První cévní mozková příhoda/SEE[a]		
n	182	232
Četnost výskytu příhod (%/rok)[b]	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
Hodnota p pro non-inferioritu[c]	< 0,0001	
První ischemická mozková příhoda		
n	135	144
Četnost výskytu příhod (%/rok)[b]	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
První hemoragická mozková příhoda		
n	40	76
Četnost výskytu příhod (%/rok)[b]	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
První SEE		
n (%/rok)[a]	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Zkratky: HR = poměr rizik oproti warfarinu, CI = interval spolehlivosti, n = počet příhod, mITT = modifikovaný léčebný záměr, n = počet subjektů v mITT populaci, SEE = systémová embolická příhoda.

[a] Subjekt může být zahrnut ve více řádcích.
[b] Četnost výskytu příhod (%/rok) je vypočtena jako počet příhod/expozice vyjádřená v pacientorocích.
[c] Oboustranná hodnota p vychází z hranice non-inferiority 1,38.

V průběhu celého období studie v populaci s léčebným záměrem (*intention-to-treat,* ITT) (soubor pro analýzu průkazu superiority) se objevila hodnocená cévní mozková příhoda nebo SEE u 296 subjektů ve skupině s edoxabanem v dávce 60 mg (1,57 % za rok) a u 337 subjektů ve skupině s warfarinem (1,80 % za rok). V porovnání se subjekty léčenými warfarinem byl HR ve skupině s edoxabanem v dávce 60 mg 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,08 pro superioritu).

V analýzách podskupin studie ENGAGE AF-TIMI 48 byla četnost výskytu příhod u subjektů v léčebné skupině s dávkou 60 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg (z důvodu tělesné hmotnosti ≤ 60 kg, středně těžké poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp), 2,29 % za rok u primárního cílového parametru ve srovnání s četností výskytu příhod 2,66 % za rok u odpovídajících subjektů ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Cílové parametry účinnosti pro předem specifikované hlavní podskupiny (s redukcí dávky podle potřeby), zahrnující věk, tělesnou hmotnost, pohlaví, stav funkce ledvin, předchozí cévní mozkovou příhodu nebo TIA, diabetes mellitus a inhibitory P-gp, byly celkově konzistentní s primárními cílovými parametry účinnosti pro celkovou populaci hodnocenou ve studii.

HR (edoxaban v dávce 60 mg oproti warfarinu) s 95% intervalem spolehlivosti pro primární cílový parametr v centrech s kratší průměrnou dobou dosažení terapeutického rozmezí INR (INR TTR) pro warfarin byl 0,73-0,80 pro 3 nejnižší kvartily (INR TTR ≤ 57,7 % až ≤ 73,9 %). V centrech s nejlepší kontrolou léčby warfarinem byl 1,07 (0,648; 1,751) (4. kvartil s > 73,9% hodnot INR v terapeutickém rozmezí).

Byla zjištěna statisticky významná interakce mezi účinkem edoxabanu na hlavní výsledek studie (cévní mozkovou příhodu / SEE) a renální funkcí (hodnota p 0,0042; mITT, celkové období studie) oproti warfarinu.

V tabulce 5 jsou uvedeny případy ischemické mozkové příhody / SEE dle kategorie CL_{CR} u pacientů s NVAF ve studii ENGAGE AF-TIMI 48. V obou léčebných skupinách se snižuje míra výskytu příhod při zvyšující se CL_{CR}.

Tabulka 5: Počet ischemických mozkových příhod / SEE dle kategorie clearance kreatininu ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, soubor pro analýzu mITT pro celkové období studie

Podskupina CL_{CR} (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7 012)			Warfarin (N = 7 012)			
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	HR (95% CI)
≥ 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	--*

Zkratky: CL_{CR} = clearance kreatininu, N = počet pacientů v mITT populaci po celkové období studie; mITT = modifikovaný léčebný záměr, n = počet pacientů v podskupině, HR = poměr rizik oproti warfarinu, CI = interval spolehlivosti
*Poměr rizik (HR) se nepočítal, pokud počet příhod byl < 5 v jedné léčebné skupině.

V rámci podskupin dle renální funkce byly výsledky sekundárních parametrů účinnosti konzistentní s výsledky primárních cílových parametrů.

Testování superiority bylo provedeno po celkové období (ITT) ve studii.
Cévní mozková příhoda a SEE se objevily u menšího počtu subjektů v léčebné skupině s edoxabanem v dávce 60 mg než ve skupině s warfarinem (1,57 %, resp. 1,80 % za rok), s HR 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,0807 pro superioritu).

Pro předem stanovené kompozitní cílové parametry pro srovnání léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg a skupiny s warfarinem byly HR (99% CI) u cévní mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin 0,87 (0,76; 0,99), u závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody 0,89 (0,78; 1,00) a u cévní mozkové příhody, SEE a úmrtnosti z jakýchkoli příčin 0,90 (0,80; 1,01).

Výsledky pro úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 byly 769 (3,99 % za rok) u subjektů užívajících edoxaban v dávce 60 mg (redukovaná dávka 30 mg) oproti 836 (4,35 % za rok) u warfarinu; [HR 95% CI): 0,91 (0,83; 1,01)].
Úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) dle renálních podskupin (edoxaban vs. warfarin): CL_{CR} 30 až ≤ 50 ml/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CL_{CR} > 50 až < 80 ml/min [HR (95% CI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CL_{CR} ≥ 80 ml/min [HR (95% CI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Užívání edoxabanu v dávce 60 mg (redukované dávce 30 mg) mělo za následek nižší míru úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s warfarinem [HR (95% CI): 0,86 (0,77; 0,97)].
Hodnocené údaje o účinnosti pro úmrtnost z kardiovaskulárních příčin dle renálních skupin (edoxaban vs. warfarin): CL_{CR} 30 až ≤ 50 ml/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CL_{CR} > 50 až < 80 ml/min [HR (95% CI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CL_{CR} ≥ 80 ml/min [HR (95% CI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Primárním cílovým parametrem bezpečnosti bylo závažné krvácení.

Bylo zjištěno významné snížení rizika v léčebné skupině s edoxabanem v dávce 60 mg ve srovnání se skupinou s warfarinem u závažného krvácení (2,75 %, resp. 3,43 % za rok) [HR (95% CI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], intrakraniálního krvácení (0,39 %, resp. 0,85 % za rok) [HR (95% CI): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] a jiných typů krvácení (tabulka 6).

V léčebné skupině s edoxabanem v dávce 60 mg bylo ve srovnání se skupinou s warfarinem také významné snížení výskytu fatálního krvácení (0,21 %, resp. 0,38 %) [HR (95% CI): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 pro superioritu] především v souvislosti se snížením fatálního intrakraniálního krvácení [HR (95% CI): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

Tabulka 6: Krvácivé příhody ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 – analýza bezpečnosti během období léčby („*on-treatment*“)

	Edoxaban 60 mg (redukovaná dávka 30 mg) (N = 7 012)	**Warfarin (N = 7 012)**
Závažné krvácení		
n	418	524
Četnost výskytu příhod (%/rok)[a]	2,75	3,43
HR (95% CI)	0,80 (0,71; 0,91)	
Hodnota p	0,0009	
ICH[b]		
n	61	132
Četnost výskytu příhod (%/rok)[a]	0,39	0,85

HR (95% CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Fatální krvácení		
n	32	59
Četnost výskytu příhod (%/rok)[a]	0,21	0,38
HR (95% CI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM krvácení		
n	1 214	1 396
Četnost výskytu příhod (%/rok)[a]	8,67	10,15
HR (95% CI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Jakékoli potvrzené krvácení[c]		
n	1 865	2 114
Četnost výskytu příhod (%/rok)[a]	14,15	16,40
HR (95% CI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Zkratky: ICH = intrakraniální krvácení, HR = poměr rizik oproti warfarinu, CI = interval spolehlivosti, CRNM (*clinically relevant non-major*) = méně závažné klinicky relevantní, n = počet subjektů s příhodou, N = počet subjektů v bezpečnostní populaci.

[a] Četnost výskytu příhod (%/rok) je vypočtena jako počet příhod/expozice vyjádřená v pacientorocích.

[b] Intrakraniální krvácení zahrnuje primární hemoragickou mozkovou příhodu, subarachnoidální krvácení, epidurální/subdurální krvácení a ischemickou mozkovou příhodu s významnou hemoragickou konverzí. Počet případů intrakraniálního krvácení zahrnuje všechny případy ICH hodnoceného cerebrovaskulárního a jiného než intrakraniálního krvácení („Adjudicated Cerebrovascular and Non-Intracranial bleed eCRF“) potvrzené hodnotitelem, hlášené pomocí elektronických formulářů pro hlášení případů (*electronic case report forms*, eCRF).

[c] „Jakékoli potvrzené krvácení“ zahrnuje krvácení, které bylo definováno hodnotitelem jako klinicky zjevné.

Poznámka: subjekt může být zahrnut do několika podkategorií, jestliže u něj došlo k příhodě v těchto kategoriích. První příhoda každé kategorie je zahrnuta do analýzy.

V tabulkách 7, 8 a 9 jsou uvedeny případy závažného krvácení, fatálního krvácení a intrakraniálního krvácení dle kategorie CL_{CR} u pacientů s NVAF ve studii ENGAGE AF-TIMI 48. V obou léčebných skupinách se snižuje míra výskytu příhod při zvyšující se CL_{CR}.

Tabulka 7: Počet příhod závažného krvácení dle kategorie CL_{CR} ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („*on-treatment*“)[a]

Podskupina CL_{CR} (ml/min)	**Edoxaban 60 mg (N = 7 012)**			**Warfarin (N = 7 012)**			
	n	**Počet příhod**	**Četnost výskytu příhod (%/rok)**	**n**	**Počet příhod**	**Četnost výskytu příhod (%/rok)**	**HR (95% CI)**
≥ 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)

Tabulka 8: Počet příhod fatálního krvácení dle kategorie CL_{CR} ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („*on-treatment*“)[a]

Podskupina CL_{CR} (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7 012)			Warfarin (N = 7 012)			
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	HR (95% CI)
≥ 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	--*

Tabulka 9: Počet příhod intrakraniálního krvácení dle kategorie CL_{CR} ve studii ENGAGE AF- TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby („*on-treatment*“)[a]

Podskupina CL_{CR} (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7 012)			Warfarin (N = 7 012)			
	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	n	Počet příhod	Četnost výskytu příhod (%/rok)	HR (95% CI)
≥ 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	--*

Zkratky: N = počet pacientů; mITT populace po celkové období studie; mITT = modifikovaný léčebný záměr; n = počet pacientů v podskupině; HR = poměr rizik oproti warfarinu; CI = interval spolehlivosti.
*Poměr rizik (HR) se nepočítal, pokud počet příhod byl < 5 v jedné léčebné skupině.
[a] Období léčby („*on-treatment*“): doba od první dávky hodnoceného léčivého přípravku do poslední dávky plus 3 dny.

V analýzách podskupin studie ENGAGE AF-TIMI 48 se u subjektů v léčebné skupině s dávkou 60 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg z důvodu tělesné hmotnosti ≤ 60 kg, středně těžké poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp, objevila příhoda závažného krvácení u 104 subjektů s edoxabanem v redukované dávce 30 mg (3,05 % za rok) a u 166 subjektů užívajících redukovanou dávku warfarinu (4,85

% za rok) [HR (95% CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

Ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 bylo zjištěno významné zlepšení čistého klinického výsledku (první cévní mozkové příhody, SEE, závažného krvácení nebo úmrtnost z jakýchkoli příčin; mITT populace, celkové období studie) ve prospěch edoxabanu, HR (95% CI): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024, při srovnání léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg a warfarinu.

Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTE)
Klinický program edoxabanu pro venózní tromboembolii (VTE) byl navržen tak, aby se prokázala účinnost a bezpečnost edoxabanu v léčbě DVT a PE a v prevenci rekurentní DVT a PE.

V pivotní studii Hokusai-VTE bylo randomizováno 8 292 subjektů do skupiny s počáteční léčbou heparinem (enoxaparinem nebo nefrakcionovaným heparinem) s následnou léčbou edoxabanem v dávce 60 mg jednou denně, nebo do skupiny s komparátorem. Ve skupině s komparátorem pacienti dostávali počáteční léčbu heparinem současně s warfarinem, který byl titrován na cílovou hodnotu INR 2,0 až 3,0, s následnou léčbou samotným warfarinem. Délka léčby se pohybovala od 3 měsíců do 12 měsíců a byla určena zkoušejícím na základě klinických parametrů pacienta.

Většina pacientů léčených edoxabanem byli běloši (69,6 %) a Asiaté (21,0 %), 3,8 % byli černoši a 5,3 % bylo zařazeno do kategorie „jiná rasa“.

Terapie trvala nejméně 3 měsíce u 3 718 (91,6 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 3 727 (91,4 %) subjektů léčených warfarinem; nejméně 6 měsíců u 3 495 (86,1 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 3 491 (85,6 %) subjektů léčených warfarinem; a 12 měsíců u 1 643 (40,5 %) subjektů léčených edoxabanem oproti 1 659 (40,4 %) subjektů léčených warfarinem.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla rekurence symptomatické VTE, definovaná jako kombinace rekurentní symptomatické DVT, symptomatické PE bez fatálních následků a PE s fatálními následky u subjektů v průběhu 12měsíčního období ve studii. Sekundární parametry účinnosti zahrnovaly kompozitní klinický parametr složený z rekurentní VTE a úmrtnost z jakýchkoli příčin.

Edoxaban v dávce 30 mg jednou denně byl použit u subjektů s jedním nebo více následujícími klinickými faktory: středně těžká porucha funkce ledvin (CL_{CR} 30-50 ml/min); tělesná hmotnost ≤ 60 kg; souběžné použití specifických inhibitorů P-gp.

Ve studii Hokusai-VTE (tabulka 10) bylo prokázáno, že edoxaban je non-inferiorní vzhledem k warfarinu v primárním parametru účinnosti, rekurentní VTE, která se objevila u 130 ze 4 118 subjektů (3,2 %) ve skupině s edoxabanem oproti 146 ze 4 122 subjektů (3,5 %) ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,89 (0,70; 1,13); p < 0,0001 pro non-inferioritu]. Ve skupině s warfarinem byl medián doby TTR (INR 2,0 až 3,0) 65,6 %. Ze subjektů, u kterých došlo k PE (s DVT nebo bez DVT), mělo 47 (2,8 %) subjektů ve skupině s edoxabanem a 65 (3,9 %) subjektů ve skupině s warfarinem rekurentní VTE [HR (95% CI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tabulka 10: Výsledky účinnosti ze studie Hokusai-VTE – mITT populace, celkové období studie

Primární cílový parametr[a]	**Edoxaban 60 mg (redukovaná dávka 30 mg) (N = 4 118)**	**Warfarin (N = 4 122)**	**Edoxaban vs. warfarin HR (95% CI)[b] hodnota p[c]**
Všechny subjekty se symptomatickou rekurentní VTE[c], n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) hodnota p < 0,0001 (non-inferiorita)
PE s DVT nebo bez DVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Fatální PE nebo úmrtí, kde nelze vyloučit PE	24 (0,6)	24 (0,6)	

PE bez fatálních následků	49 (1,2)	59 (1,4)	
Pouze DVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; DVT = hluboká žilní trombóza; mITT = modifikovaný léčebný záměr; HR = poměr rizik oproti warfarinu; n = počet subjektů s příhodami; N = počet subjektů v mITT populaci; PE = plicní embolie; VTE = venózní tromboembolie.
[a] Primární cílový parametr účinnosti je hodnocená symptomatická rekurentní VTE (tj. kompozitní cílový parametr složený z DVT, PE bez fatálních následků a PE s fatálními následky).
[b] HR, oboustranný CI vycházejí z Coxova regresního modelu proporcionálních rizik zahrnujícího léčbu a následující stratifikační faktory randomizace jako kovariáty: hlavní diagnózu (PE s DVT nebo bez DVT, pouze DVT), výchozí rizikové faktory (přechodné faktory, veškeré další) a potřebu dávky 30 mg edoxabanu / edoxabanu placeba při randomizaci (ano/ne).
[c] Hodnota p je pro předem definovanou hranici non-inferiority 1,5.

U subjektů, které užívaly dávku redukovanou na 30 mg (převážně nízká tělesná hmotnost nebo snížená funkce ledvin), se rekurentní VTE objevila u 15 (2,1 %) subjektů ve skupině s edoxabanem a 22 (3,1 %) subjektů ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,69 (0,36; 1,34)].

Sekundární kompozitní cílový parametr složený z rekurentní VTE a úmrtnost z jakýchkoli příčin se objevil u 138 subjektů (3,4 %) ve skupině s edoxabanem a u 158 subjektů (3,9 %) ve skupině s warfarinem [HR (95% CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Výsledky pro úmrtnost z jakýchkoli příčin (hodnocená úmrtí) ve studii Hokusai-VTE byly 136 (3,3 %) u subjektů užívajících edoxaban v dávce 60 mg (redukované dávce 30 mg) oproti 130 (3,2 %) u warfarinu.

V analýze předem specifikovaných podskupin subjektů s PE bylo zjištěno, že 447 (30,6 %) subjektů léčených edoxabanem a 483 (32,2 %) subjektů léčených warfarinem mělo PE a hodnotu N- terminálního pro-B typu natriuretického peptidu (NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml. Primární parametr účinnosti se objevil u 14 (3,1 %) subjektů s edoxabanem a u 30 (6,2 %) subjektů s warfarinem [HR (95% CI): 0,50 (0,26; 0,94)]. Cílové parametry účinnosti pro předem specifikované hlavní podskupiny (s redukcí dávky podle potřeby), zahrnující věk, tělesnou hmotnost, pohlaví a stav funkce ledvin, byly konzistentní s primárními cílovými parametry účinnosti pro celkovou populaci hodnocenou ve studii.

Primárním cílovým parametrem bezpečnosti bylo klinicky relevantní krvácení (závažné nebo méně závažné klinicky relevantní).

V tabulce 11 jsou shrnuty hodnocené příhody krvácení pro soubor pro analýzu bezpečnosti provedenou za období skutečné léčby („on-treatment“). Došlo k významnému snížení rizika ve skupině s edoxabanem ve srovnání s warfarinem vzhledem k primárnímu cílovému parametru bezpečnosti, klinicky relevantnímu krvácení, kombinace závažného krvácení nebo méně závažného klinicky relevantního (CRNM) krvácení, který se vyskytl u 349 ze 4 118 subjektů (8,5 %) ve skupině s edoxabanem a u 423 ze 4 122 subjektů (10,3 %) ve skupině s warfarinem [HR (95 % CI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 pro superioritu].

Tabulka 11: Krvácivé příhody ve studii Hokusai-VTE – analýza bezpečnosti během období léčby („*on-treatment*“)[a]

	Edoxaban 60 mg (redukovaná dávka 30 mg) (N = 4 118)	**Warfarin (N = 4 122)**
Klinicky relevantní krvácení (závažné a CRNM)[b], n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
Hodnota p	0,004 (pro superioritu)	

Závažné krvácení n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% CI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH s fatálními následky	0	6 (0,1)
ICH bez fatálních následků	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM krvácení		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Všechny případy krvácení		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
HR (95% CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Zkratky: ICH = intrakraniální krvácení; HR = poměr rizik oproti warfarinu; CI = interval spolehlivosti; N = počet subjektů v bezpečnostní populaci; n = počet příhod; CRNM = méně závažné klinicky relevantní

[a] Období léčby (*„on-treatment“*): doba od první dávky hodnoceného léčivého přípravku do poslední dávky plus 3 dny.

[b] Primární cílový parametr bezpečnosti: klinicky relevantní krvácení (kombinace závažného a méně závažného klinicky relevantního krvácení).

V analýzách podskupin studie Hokusai-VTE se objevila příhoda závažného krvácení nebo méně závažného klinicky relevantního krvácení u 58 (7,9 %) subjektů s edoxabanem v redukované dávce 30 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg z důvodu tělesné hmotnosti ≤ 60 kg, středně těžké poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp, a u 92 (12,8 %) subjektů užívajících warfarin [HR (95% CI): 0,62 (0,44; 0,86)].

Ve studii Hokusai-VTE byl při porovnání edoxabanu a warfarinu čistý klinický výsledek (rekurentní VTE, závažné krvácení nebo úmrtnost z jakýchkoli příčin; mITT populace, celkové období studie), HR (95% CI) 1,00 (0,85; 1,18).

Prevence cevní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF s vysokou CL_{CR} (CL_{CR} > 100 ml/min)

Specializované randomizované, dvojitě zaslepené hodnocení (E314) bylo provedeno u 607 pacientů s NVAF s vysokou CL_{CR} (CL_{CR} > 100 ml/min, měřeno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) s primárním cílem vyhodnotit farmakokinetiku/farmakodynamiku (*pharmacokinetics/pharmacodynamics*, PK/PD) režimu podávání 60 mg edoxabanu jednou denně oproti 75 mg podávaným jednou denně. Kromě primárního cílového parametru PK/PD zahrnovala studie hodnocení klinických cílových parametrů cévní mozkové příhody a krvácení během 12měsíčního léčebného období.

Dávka edoxabanu 75 mg podávaná jednou denně v podskupině s vysokou CL_{CR} (> 100 ml/min) poskytla, podle očekávání, přibližně 25% zvýšení expozice ve srovnání s dávkou edoxabanu 60 mg podávanou jednou denně.

Počet subjektů, u nichž se vyskytl hodnocený kompozitní cílový parametr účinnosti složený z cévní mozkové příhody / tranzitorní ischemické ataky (TIA) / systémové embolické příhody (SEE), byl omezený a zahrnoval 2 události cévní mozkvé příhody ve skupině užívající edoxaban 60 mg (0,7 %; 95% CI: 0,1 % až 2,4 %) a 3 cévní mozkové příhody ve skupině užívající edoxaban 75 mg (1 %; 95% CI: 0,2 % až 2,9 %).

K závažným krvácivým příhodám došlo u 2 subjektů (0,7 %; 95% CI: 0,1 % až 2,4 %) ve skupině užívající edoxaban 60 mg ve srovnání se 3 subjekty (1,0 %; 95% CI: 0,2 % až 2,9 %) ve skupině užívající edoxaban 75 mg. Ze 2 závažných krvácení ve skupině užívající edoxaban 60 mg bylo jedeno v kritické oblasti / kritickém orgánu (nitrooční) a druhé závažné krvácení bylo intramuskulární krvácení. Ze 3 závažných krvácení ve skupině užívající edoxaban 75 mg se 2 vyskytly v kritické oblasti / kritickém orgánu

(intracerebrální / 1 fatální výsledek) a 1 krvácení do horní části gastrointestinálního traktu (*gastrointestinal tract*, GIT) (život ohrožující). Ve skupině užívající edoxaban 60 mg bylo také 9 (3 %) klinicky relevantních nezávažných (*clinically relevant non-major*, CRNM) krvácení a ve skupině užívající edoxaban 75 mg 7 (2,3 %) CRNM krvácení.

Kromě klinického hodnocení E314 byla v 10 evropských zemích provedena prospektivní, mnohonárodnostní, multicentrická, observační studie po uvedení přípravku na trh (ETNA-AF), která zahrnovala 13 980 subjektů. V této populaci mělo 1 826 subjektů hodnotu CL_{CR} > 100 ml/min a byl jim podáván edoxaban 60 mg v souladu s kritérii dávkování uvedenými v SmPC. Roční míry kombinace ischemické mozkové příhody nebo systémové embolie byly 0,39 %/rok a závažné krvácení se vyskytlo u 0,73 %/rok.

Vzhledem k souhrnu údajů ze studií ENGAGE AF, E314 a ETNA-AF se u pacientů s NVAF a vysokou CL_{CR} léčených edoxabanem 60 mg očekává roční míra ischemické mozkové příhody / systémové embolie ≤ 1 %. Neočekává se, že zvýšení dávky nad 60 mg u pacientů s NVAF s vysokou CL_{CR} (> 100 ml/min) poskytne větší ochranu před mozkovou příhodou a toto zvýšení může být spojeno se zvýšeným množstvím nežádoucích příhod. Proto se u těchto pacientů po pečlivém vyhodnocení individuálního tromboembolického a krvácivého rizika doporučuje režim 60 mg edoxabanu jednou denně (viz bod 4.4.).

Pacienti podstupující kardioverzi
Byla provedena multicentrická, prospektivní, randomizovaná, otevřená studie se zaslepeným hodnocením cílového parametru (ENSURE-AF), která randomizovala 2 199 subjektů (bez předchozí léčby perorálními antikoagulancii a předléčených) s NVAF naplánovanou ke kardioverzi, srovnávající jednou denně podávaný edoxaban 60 mg s enoxaparinem/warfarinem v dávce přizpůsobené k udržení INR v terapeutickém rozmezí 2,0-3,0 (randomizovaných v poměru 1:1), průměrná hodnota TTR při léčbě warfarinem činila 70,8 %. Bylo léčeno celkem 2 149 subjektů a to buď edoxabanem (N = 1 067) nebo enoxaparinem/warfarinem (N = 1 082). Subjekty ve skupině léčené edoxabanem užívaly 30 mg jednou denně, pokud byl přítomen jeden nebo více z následujících klinických faktorů: středně těžká porucha funkce ledvin (CL_{CR} 30-50 ml/min), nízká tělesná hmotnost (≤ 60 kg) nebo souběžné použití specifických inhibitorů P-gp. U většiny subjektů ve skupině užívající edoxaban i ve skupině užívající warfarin byla provedena kardioverze (u 83,7 %, respektive u 78,9 %) nebo byly subjekty autokonvertovány (6,6 %, respektive 8,6 %). Byly využity buď kardioverze s provedenou TEE (do 3 dnů od zahájení léčby) nebo konvenční kardioverze (nejméně 21 dní předchozí léčby). Subjekty byly léčeny po dobu 28 dní po kardioverzi.

Primární parametr účinnosti zahrnoval kombinaci cévní mozkové příhody, SEE, IM a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. U subjektů ve skupině užívající edoxaban (N = 1095) se celkově objevilo 5 (0,5 %; 95% CI 0,15 % - 1,06 %) těchto příhod a ve skupině užívající warfarin (N = 1104) 11 (1,0 %; 95% CI 0,50 % - 1,78 %) příhod; poměr pravděpodobností (*odds ratio,* OR) 0,46 (95 % CI 0,12 – 1,43); soubor pro analýzu ITT populace pro celkové období studie s průměrnou dobou trvání 66 dnů.

Primární parametr bezpečnosti zahrnoval kombinaci závažného a méně závažného klinicky relevantního krvácení. U subjektů ve skupině užívající edoxaban (N = 1 067) se celkově objevilo 16 (1,5 %; 95% CI 0,86 % - 2,42 %) těchto příhod a ve skupině užívající warfarin (N = 1 082) 11 (1,0 %; 95% CI 0,51 % - 1,81 %) příhod; OR 1,48 (95 % CI 0,64 – 3,55); soubor pro analýzu bezpečnosti – období skutečné léčby.

Tato výzkumná studie prokázala v případě kardioverze nízkou míru závažného i méně závažného klinicky relevantního krvácení a tromboembolie u obou léčebných skupin.

<u>Pediatrická populace</u>

Bezpečnost, účinnost, farmakokinetika a farmakodynamika edoxabanu u pediatrických subjektů ve věku od narození do 18 let s VTE a srdečním onemocněním s rizikem trombotických příhod byly hodnoceny ve dvou studiích fáze 3, Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE (viz bod 4.2). Pivotní pediatrická studie Hokusai VTE PEDIATRICS je popsána níže.

Pivotní studie (Hokusai VTE PEDIATRICS) byla otevřená, randomizovaná, multicentrická, kontrolovaná studie fáze 3, jejímž cílem bylo zhodnotit farmakokinetiku a farmakodynamiku edoxabanu a porovnat účinnost a bezpečnost edoxabanu se standardní antikoagulační léčbou (kontrolní skupinou) u pediatrických subjektů ve věku od narození do méně než 18 let s potvrzenými žilními tromboembolickými příhodami (VTE).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl kompozitní cílový parametr symptomatického rekurentního žilního tromboembolického onemocnění, úmrtí v důsledku VTE a žádné změny nebo rozšíření trombotické zátěže během období prvních 3 měsíců (předpokládaná doba trvání léčby byla 6 až 12 týdnů u pediatrických pacientů ve věku od narození do méně než 6 měsíců).

Dávky edoxabanu testované ve studii Hokusai VTE PEDIATRICS byly stanoveny podle věku a tělesné hmotnosti. Snížené dávky byly doporučeny na základě klinických faktorů zahrnujících funkci ledvin a souběžné použití inhibitorů P-gp (tabulka 12).

Tabulka 12: Dávka edoxabanu testovaná ve studii Hokusai VTE PEDIATRICS

Věk k datu souhlasu	Tělesná hmotnost	Dávka (tableta)[a]	Dávka (suspenze)[a]	Snížení dávky[b]
12 let až < 18 let	≥ 60 kg	60 mg	Neuplatňuje se	45 mg
	≥ 30 a < 60 kg	45 mg	Neuplatňuje se	30 mg
	< 5. percentil dle věku	30 mg	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se
6 let až < 12 let	< 60 kg; dávkování na bázi mg/kg	Neuplatňuje se	1,2 mg/kg (maximálně 45 mg)	0,8 mg/kg (maximálně 45 mg)
2 roky až < 6 let	Dávkování na bázi mg/kg	Neuplatňuje se	1,4 mg/kg (maximálně 45 mg)	0,7 mg/kg (maximálně 24 mg)
6 měsíců až < 2 roky	Dávkování na bázi mg/kg	Neuplatňuje se	1,5 mg/kg (maximálně 45 mg)	0,75 mg/kg (maximálně 24 mg)
> 28 dní až < 6 měsíců	Dávkování na bázi mg/kg	Neuplatňuje se	0,8 mg/kg (maximálně 12 mg)	0,4 mg/kg (maximálně 6 mg)
Narození (38. gestační týden) až ≤ 28 dní	Dávkování na bázi mg/kg	Neuplatňuje se	0,4 mg/kg (maximálně 6 mg)	0,4 mg/kg (maximálně 6 mg)

[a] Subjektům bylo uloženo užívat edoxaban (tablety nebo granule) perorálně jednou denně, každý den ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla. Tablety se měly zapíjet sklenicí vody.
[b] na základě klinických faktorů, zahrnujících funkci ledvin (středně těžká až těžká porucha funkce ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 10-20, 20-35 a 30-50 ml/min/1,73 m^2 u subjektů ve věku > 4 a ≤ 8 týdnů, > 8 týdnů a ≤ 2 roky, resp. > 2 a ≤ 12 let; eGFR 35-55 ml/min/1,73 m^2 pro chlapce ve věku > 12 a < 18 let a eGFR 30-50 ml/min/1,73 m^2 pro dívky ve věku > 12 a < 18 let) a souběžného použití inhibitorů P-gp (např. cyklosporinu, dronedaronu, erythromycinu, ketokonazolu).

Do studie bylo randomizováno celkem 290 subjektů: 147 do skupiny s edoxabanem a 143 subjektů do kontrolní skupiny se standardní léčbou, z nichž 286 užilo alespoň jednu dávku studijního léku (mITT); 145 subjektů ve skupině s edoxabanem a 141 subjektů v kontrolní skupině. Přibližně polovinu všech subjektů tvořili muži (52,4 %) a většina léčených subjektů byli běloši (177 [61,9 %] subjektů). Průměrná tělesná hmotnost byla 45,35 kg a průměrný BMI byl 20,4 kg/m^2. Celkem 167 (58,4 %) subjektů spadalo do kohorty 12 let až < 18 let, 44 (15,4 %) subjektů do kohorty 6 let až < 12 let, 31 (10,8 %) subjektů do kohorty 2 roky až < 6 let, 28 (9,8 %) subjektů do kohorty 6 měsíců až < 2 roky a 16 (5,6 %) subjektů do kohorty 0 měsíců až < 6 měsíců. Celkem 28 (19,3 %) dětí ve skupině s edoxabanem a 31 (22,0 %) dětí v kontrolní skupině

mělo v anamnéze novotvary. Typem indexové příhody byla DVT s nebo bez PE u 125 (86,2 %) ze 145 dětí ve skupině s edoxabanem a 121 (85,8 %) ze 141 dětí v kontrolní skupině, zatímco ve zbývajících případech, 20 (13,8 %) ve skupině s edoxabanem a 20 (14,2 %) v kontrolní skupině, se jednalo o PE bez DVT. DVT byly nejčastěji lokalizovány v dolních končetinách (50 (34,5 %) případů ve skupině s edoxabanem a 44 (31,2 %) případů v kontrolní skupině), horních končetinách (22 (15,2 %) vs. 24 (17,0 %)) a v mozkovém žilním splavu (27 (18,6 %) vs. 21 (14,9 %)).

Poměr rizik (HR) pro skupinu s edoxabanem oproti kontrolní skupině se standardní léčbou byl 1,01 (95% CI: 0,59 až 1,72). Horní hranice 95% CI (1,72) přesáhla předem definované rozpětí noninferiority 1,5, proto nebyla potvrzena noninferiorita edoxabanu oproti standardní léčbě (viz tabulka 13).

Tabulka 13: Hodnocený kompozitní primární cílový parametr účinnosti - hlavní období léčby (soubor pro analýzu mITT)

	Edoxaban (N = 145)	**Standardní léčba (N = 141)**
Subjekty s příhodami (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Symptomatické rekurentní VTE (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
PE s nebo bez DVT (n, %)	0	1 (0,7)
Fatální PE (n, %)	0	0
Nonfatální PE (n, %)	0	1 (0,7)
Pouze DVT (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Fatální DVT (n, %)	0	0
Nonfatální DVT (n, %)	4 (2,8)	0
Úmrtí z neznámé příčiny, při níž nemohou být vyloučeny VTE (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Žádné změny nebo rozšíření trombotické zátěže zjištěné zobrazovacími metodami (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Poměr rizik[a]	1,01	-
Dvoustranný 95% CI pro poměr rizik	(0,59; 1,72)	-

CI = interval spolehlivosti; DVT = hluboká žilní trombóza; mITT = modifikovaný léčebný záměr; PE = plicní embolie; VTE = žilní tromboembolické příhody.
[a] Poměr rizik edoxabanu oproti standardní léčbě.
Poznámka: Hodnocený kompozitní primární cílový parametr účinnosti zahrnuje symptomatické rekurentní VTE, úmrtí v důsledku VTE a žádnou změnu nebo rozšíření trombotické zátěže zjištěné zobrazovacími metodami.
Poznámka: Hlavní období léčby je definováno jako období od randomizace do návštěvy ve 3. měsíci + 3 dny.

Primárním cílovým parametrem bezpečnosti byla kombinace závažných a CRNM krvácivých příhod, které se vyskytly během hlavního období léčby (3 měsíce + 3 dny).

Výsledky analýzy bezpečnosti byly srovnatelné ve skupině s edoxabanem a v kontrolní skupině se standardní léčbou. Celkem u 3 (2,1 %) subjektů ve skupině s edoxabanem a u 5 (3,5 %) subjektů v kontrolní skupině došlo během hlavního období léčby a v průběhu léčby k alespoň 1 hodnocené potvrzené závažné a CRNM krvácivé příhodě [HR (95% CI): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Edoxaban se absorbuje s maximální plazmatickou koncentrací do 1-2 hodin po perorálním podání tablet edoxabanu. Absolutní biologická dostupnost činí přibližně 62 %. Jídlo zvyšuje maximální expozici po podání tablet edoxabanu v různé míře, ale má minimální vliv na celkovou expozici. Ve studiích ENGAGE AF-TIMI 48 a Hokusai-VTE, stejně jako ve studiích účinnosti a bezpečnosti u pediatrických pacientů, byl edoxaban podáván s jídlem nebo bez jídla. Edoxaban se špatně rozpouští při pH 6,0 nebo vyšším. Souběžné podávání inhibitorů protonové pumpy nemělo žádný relevantní vliv na expozici edoxabanu.

Ve studii s 30 zdravými subjekty byly obě průměrné hodnoty AUC a C_{max} edoxabanu v dávce 60 mg podaného perorálně ve formě rozdrcené tablety smíchané s jablečným pyré nebo rozpuštěné ve vodě a podané nasogastrickou sondou bioekvivalentní s intaktní tabletou. Vzhledem k předvídatelnému, dávkově proporcionálnímu farmakokinetickému profilu edoxabanu, budou výsledky biologické dostupnosti z této studie zřejmě dobře aplikovatelné na menší dávky edoxabanu.

Distribuce
Dispozice je bifazická. Střední distribuční objem je 107 l se směrodatnou odchylkou 19,9 l.
Vazba na plazmatické proteiny *in vitro* je přibližně 55 %. Při dávkování jednou denně neexistuje žádná klinicky relevantní akumulace edoxabanu (poměr akumulace 1,14). Koncentrace v ustáleném stavu jsou dosaženy do 3 dnů.

Biotransformace
V plazmě převažuje edoxaban v nezměněné formě. Edoxaban se metabolizuje hydrolýzou (zprostředkovanou karboxylesterázou 1), konjugací nebo oxidací enzymem CYP3A4/5 (< 10 %). Edoxaban má tři aktivní metabolity; převažující metabolit (M-4), který se tvoří hydrolýzou, je účinný a u zdravých subjektů dosahuje méně než 10 % expozice mateřské sloučeniny. Expozice jiným metabolitům je nižší než 5 %. Edoxaban je substrátem pro efluxní transportér P-gp, není však substrátem pro vychytávací přenašeče, např. transportní polypeptid pro organické anionty OATP1B1, přenašeče organických aniontů OAT1 nebo OAT3 nebo přenašeč organických kationtů OCT2. Jeho účinný metabolit je substrátem pro OATP1B1.

Eliminace
U zdravých subjektů se celková clearance odhaduje na 22 (± 3) l/hod; 50 % se vyloučí ledvinami (11 l/hod). Renální clearance se podílí přibližně na 35 % podané dávky. Metabolismus a biliární/intestinální exkrece představují zbývající clearance. Poločas $t_{½}$ při perorálním podání je 10- 14 hodin.

Linearita/nelinearita
U zdravých subjektů vykazuje edoxaban farmakokinetiku přibližně úměrnou dávce při dávkách 15 mg až 60 mg.

Zvláštní populace
Starší osoby
Po zohlednění funkce ledvin a tělesné hmotnosti neměl věk žádný další klinicky významný vliv na farmakokinetiku edoxabanu ve farmakokinetické analýze populací pivotní studie fáze 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Porucha funkce ledvin
Plazmatická AUC u subjektů s lehkou (CL_{CR} > 50-80 ml/min), středně těžkou (CL_{CR} 30-50 ml/min) a těžkou (CL_{CR} < 30 ml/min, avšak ne na dialýze) poruchou funkce ledvin byla zvýšená o 32 %, 74 %, respektive o 72 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se profil metabolitů mění a tvoří se větší množství aktivních metabolitů.
Mezi plazmatickou koncentrací edoxabanu a anti-FXa aktivitou existuje lineární korelace bez ohledu na renální funkci.
U subjektů s ESRD, které podstupovaly peritoneální dialýzu, byla o 93 % vyšší celková expozice ve

srovnání se zdravými subjekty.
Farmakokinetický model populací naznačuje, že expozice je přibližně dvojnásobná u pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{CR} 15-29 ml/min) oproti pacientům s normální funkcí ledvin.

V tabulce 14 je uvedena anti-FXa aktivita edoxabanu dle kategorie CL_{CR} pro každou indikaci.

Tabulka 14: Anti-FXa aktivita edoxabanu dle CL_{CR}

Edoxaban dávka	**CL_{CR} (ml/min)**	**Edoxaban anti-FXa aktivita po podání dávky (IU/ml)[1]**	**Edoxaban anti-FXa aktivita před podáním dávky (IU/ml)[2]**
	Medián [rozmezí 2,5-97,5%]		
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie: NVAF			
30 mg 1x denně	≥ 30 až ≤ 50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg 1x denně*	> 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]
Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTE)			
30 mg 1x denně	≥ 30 až ≤ 50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg 1x denně*	> 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]

*Snížení dávky na 30 mg z důvodu nízké tělesné hmotnosti ≤ 60 kg nebo souběžného podávání specifických inhibitorů P-gp
[1] „Po podání dávky“ je ekvivalentní C_{max} (vzorky „po podání dávky“ byly odebrány za 1-3 hodiny po podání edoxabanu).
[2] „Před podáním dávky“ je ekvivalentní C_{min}.

Přestože léčba edoxabanem nevyžaduje rutinní monitorování, je možné účinek na antikoagulaci odhadnout pomocí kalibrované kvantitativní analýzy anti-FXa aktivity, což může pomoci při klinickém rozhodování v určitých situacích, jako např. při předávkování a při urgentním chirurgickém zákroku (viz také bod 4.4).

Hemodialýza probíhající 4 hodiny snížila celkovou expozici edoxabanu o méně než 9 %.

Porucha funkce jater
U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater byla zjištěna srovnatelná farmakokinetika a

farmakodynamika jako v odpovídající kontrolní skupině zdravých subjektů. Edoxaban nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Pohlaví
Po zohlednění tělesné hmotnosti nemělo pohlaví žádný další klinicky významný vliv na farmakokinetiku edoxabanu ve farmakokinetické analýze populací studie fáze 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etnický původ
Ve farmakokinetické analýze populací studie ENGAGE AF-TIMI 48 byly maximální a celková expozice u pacientů asijského původu a u pacientů jiného než asijského původu srovnatelné.

Pediatrická populace
Farmakokinetika edoxabanu byla hodnocena u 208 pediatrických subjektů ve 3 klinických studiích (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE a studie PK/PD po jednorázovém podání) s použitím populačního farmakokinetického (*population pharmacokinetic,* PopPK) modelu. Do PopPK analýzy byly zahrnuty farmakokinetické údaje 141 pediatrických subjektů zařazených do studií Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE. Expozice edoxabanu u pediatrických subjektů se pohybovala v rozmezí expozic pozorovaných u dospělých pacientů, ale u dospívajících ve věku 12 let až < 18 let byla ve 20-30 % zjištěna snížená expozice ve srovnání s dospělými, kterým byly podávány tablety edoxabanu 60 mg. Ve studiích Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE byly pozorované geometrické průměry údolní expozice edoxabanu v pediatrické populaci 7,8 ng/ml u subjektů ve věku 0 až < 6 měsíců (N = 9), 8,6 ng/ml u subjektů ve věku 6 měsíců až < 2 roky (N = 19), 7,4 ng/ml u subjektů ve věku 2 až < 6 let (N = 36), 13,7 ng/ml u subjektů ve věku 6 až < 12 let (N = 38) a 10,8 ng/ml u subjektů ve věku 12 až < 18 let (N = 39).

Tělesná hmotnost
Ve farmakokinetické analýze populací ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 u NVAF byly C_{max} a AUC u pacientů s nízkým mediánem tělesné hmotnosti (55 kg) zvýšené o 40 %, resp. o 13 %, ve srovnání s pacienty s vysokým mediánem tělesné hmotnosti (84 kg). V klinických studiích fáze 3 (obě indikace, NVAF i VTE) byla pacientům s tělesnou hmotnosti ≤ 60 kg snížena dávka edoxabanu na 50 % s podobnou účinností a menším výskytem krvácení ve srovnání s warfarinem.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)
PT, INR, aPTT a anti-FXa aktivita u dospělých lineárně korelují s koncentrací edoxabanu. Lineární korelace byla pozorována také mezi aktivitou anti-FXa a plazmatickými koncentracemi edoxabanu u pediatrických pacientů ve věku od narození do 18 let. Celkově byly PK/PD vztahy u pediatrických pacientů ve věku od narození do 18 let a u dospělých pacientů s VTE podobné. Variabilita PD však vyvolala značnou nejistotu při posuzování tohoto vztahu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu nebo fototoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxikologie
Při podávání vyšších dávek edoxabanu potkanům a králíkům byl zaznamenán výskyt vaginálního krvácení, které však nemělo žádný vliv na reprodukci rodičovské populace potkanů.

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu.

V reprodukčních studiích na zvířatech byl u králíků prokázán zvýšený výskyt změn na žlučníku při dávkách 200 mg/kg, což je přibližně 65násobek maximální doporučené dávky pro člověka (*maximum recommended human dose*, MRHD) 60 mg/den, která vychází z celkového tělesného povrchu v mg/m^2. Ke zvýšenému výskytu odúmrti plodu po implantaci došlo u potkanů při dávce 300 mg/kg/den (přibližně 49násobek

MRHD) a u králíků při dávce 200 mg/kg/den (přibližně 65násobek MRHD).

Edoxaban byl vylučován do mateřského mléka laktujících samic potkanů.

Posouzení rizika pro životní prostředí (*environmental risk assessment*, ERA)
Léčivá látka edoxaban-tosilát přetrvává v životním prostředí (pokyny k likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety
Hyprolosa (E 463)
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát (E 470b)
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)

Potahová vrstva
Hypromelosa 2910 (E 464)
Makrogol
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)

Edoxaban Sandoz 30 mg potahované tablety
Červený oxid železitý (E 172)

Edoxaban Sandoz 60 mg potahované tablety
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Edoxaban Sandoz potahované tablety jsou baleny v PVC/Al blistrech, PVC/Al perforovaných jednodávkových blistrech nebo HDPE lahvičkách s PP dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem.

Velikost balení:
Blistry
10, 14, 28, 30, 50, 84, 98 a 100 potahovaných tablet v blistrech v krabičce
10x1, 28x1 a 98x1 potahovaná tableta v blistrech v krabičce

Na blistrech mohou, ale nemusí být vytištěny kalendářní dny.

Lahvičky

100, 120 a 250 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Edoxaban Sandoz tablety mohou být rozdrceny a suspendovány v malém množství vody (60 ml) a ihned podány nazogastrickou sondou nebo žaludeční výživovou sondou (ze silikonu, PVC nebo PU materiálu (rozměry rovné nebo větší než 8 FR a délky do 125 cm)), kterou je třeba po podání suspenze tablet propláchnout vodou (60 ml) (viz bod 5.2). Suspenze přípravku Edoxaban Sandoz má být podána do 4 hodin od přípravy. Pokud není použita okamžitě, suspenzi před podáním protřepejte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Edoxaban Sandoz 30 mg potahované tablety: 16/309/23-C
Edoxaban Sandoz 60 mg potahované tablety: 16/310/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 2. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 2. 2025