

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Setiapo 15 mg potahované tablety  
Setiapo 30 mg potahované tablety  
Setiapo 60 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 mg edoxabanu (ve formě monohydrátu edoxaban-tosilátu).  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg edoxabanu (ve formě monohydrátu edoxaban-tosilátu).  
Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg edoxabanu (ve formě monohydrátu edoxaban-tosilátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Setiapo 15 mg: červené až hnědé, kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 6,5 mm).  
Setiapo 30 mg: růžové, kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 8,0 mm s vyraženým „Z“ na jedné straně.  
Setiapo 60 mg: žluté, kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Setiapo 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  $\geq 75$  let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (*Transient Ischaemic Attack*, TIA).

Přípravek Setiapo je indikován k léčbě hluboké žilní trombózy (*HŽT*), plicní embolie (*Pulmonary Embolism*, PE) a prevenci rekurentní HŽT 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 HŽT, léčba PE a prevence rekurentní HŽT 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 iniciační parenterální antikoagulancium nemají být podávány současně.

Trvání terapie při léčbě HŽT a PE (žilních tromboembolických příhod, *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 HŽT 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 (*Creatinine Clearance*,  $Cl_{CR}$ ) 15–50 ml/min),
- nízká tělesná hmotnost  $\leq 60$  kg,
- souběžné užívání následujících inhibitorů P-glykoproteinu (P-gp): cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol.

**Tabulka 1: Přehled dávkování při NVAF a VTE (HŽT 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  | <i>středně těžká nebo těžká (<math>Cl_{CR}</math> 15–50 ml/min)</i> | 30 mg edoxabanu jednou denně |
| Nízká tělesná hmotnost   | $\leq 60$ kg  |                              |
| Inhibitory P-gp  | <i>cyklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol</i>           |                              |

#### 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 (HŽT a PE)**

| Přechod na edoxaban   |          |  |
|---|----------|--|
| Z   | Na       | Doporučení   |
| Antagonista vitamínu K  | Edoxaban | Ukončete podávání antagonisty vitamínu K a začněte podávat edoxaban, když mezinárodně normalizovaný poměr ( <i>International Normalised Ratio</i> , INR) je $\leq 2,5$ .   |
| Jiná perorální antikoagulancia než antagonisté vitamínu K <ul style="list-style-type: none"> <li>• dabigatran</li> <li>• rivaroxaban</li> <li>• apixaban</li> </ul> | 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):<br>Ukončete subkutánní podávání antikoagulancia a v době, kdy měla být podána další dávka subkutánně podávaného antikoagulancia, začněte podávat edoxaban. |
|   |          | Intravenózně podávaný nefrakcionovaný heparin  |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | ( <i>Unfractionated Heparin</i> , UFH):<br>Ukončete podávání infuze a o 4 hodiny později začněte podávat edoxaban. |
|--|--|--|

| <b>Přechod z edoxabanu</b> |                        |  |
|----------------------------|------------------------|--|
| <b>Z</b>                   | <b>Na</b>              | <b>Doporučení</b>  |
| Edoxaban                   | Antagonista vitamínu K | <p>Během přechodu z edoxabanu na antagonistu vitamínu K existuje možnost nedostatečné antikoagulace. Během jakéhokoliv přechodu na alternativní antikoagulancium je třeba zajistit kontinuální adekvátní antikoagulaci.</p> <p><i>Perorální možnost:</i> Pacientům, kteří v současnosti užívají dávku 60 mg, podávejte edoxaban v dávce 30 mg jednou denně spolu s vhodnou dávkou antagonisty vitamínu K.</p> <p>Pacientům, kteří v současnosti užívají dávku 30 mg (z důvodu jednoho nebo více z následujících klinických faktorů: středně těžká až těžká porucha funkce ledvin (<math>Cl_{CR}</math> 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 vitamínu K.</p> <p>Pacienti nemají užívat nasycovací dávku antagonisty vitamínu K za účelem rychlého dosažení stabilní hodnoty INR mezi 2 a 3. Doporučuje se vzít v úvahu udržovací dávku antagonisty vitamínu K a to, zda pacient dříve užíval antagonistu vitamínu K, nebo v souladu s místní praxí použít platný léčebný algoritmus pro antagonisty vitamínu K řízený INR.</p> <p>Jakmile je dosaženo stabilní hodnoty <math>INR \geq 2,0</math>, má se podávání edoxabanu ukončit. U většiny pacientů (85 %) by mělo být možné dosáhnout <math>INR \geq 2,0</math> v průběhu 14 dnů souběžného podávání edoxabanu a antagonisty vitamínu K. Po 14 dnech se doporučuje podávání edoxabanu ukončit a pokračovat v titrování dávky antagonisty vitamínu K do dosažení hodnoty INR mezi 2 a 3.</p> <p>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 vitamínu K může zvýšit INR po podání edoxabanu až o 46 %.</p> <p><i>Parenterální možnost:</i> Ukončete podávání edoxabanu a v době, kdy měla být podána další dávka edoxabanu, podejte parenterální antikoagulancium a antagonistu vitamínu K. Jakmile je dosaženo stabilní hodnoty <math>INR \geq 2,0</math>, má se podávání parenterálního antikoagulancia ukončit a pokračovat v podávání antagonisty vitamínu K.</p> |

| Přechod z edoxabanu |   |   |
|---------------------|---|---|
| Z                   | Na  | Doporučení  |
| Edoxaban            | Jiná perorální antikoagulancia než antagonistu vitamínu K | Ukončete podávání edoxabanu a v době, kdy měla být podána další dávka edoxabanu, začněte podávat jiné antikoagulancium než antagonistu vitamínu 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 hypovolemii, 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  $\mu\text{mol/l}$ :  

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{věk [roky]}) \times \text{tělesná hmotnost [kg]} (\times 0,85 \text{ pro ženy})}{\text{sérový kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$
- 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 u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater používat s opatrností (viz bod 4.4).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (hladina alaninaminotransferázy (*Alanine Aminotransferase*, ALT) nebo aspartátaminotransferázy (*Aspartate Transaminase*, AST)  $> 2\times$  horní hranice normálních hodnot (*Upper Limit of Normal*, ULN)) nebo celkovým bilirubinem  $\geq 1,5\times$  horní hranice normálních hodnot 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 má provést vyšetření funkce jater.

#### *Tělesná hmotnost*

U pacientů s tělesnou hmotností  $\leq 60$  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 edoxabanu s inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)*

U pacientů, kteří souběžně užívají edoxaban a následující inhibitory P-gp: cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol, je doporučená dávka 30 mg edoxabanu jednou denně (viz bod 4.5). Při souběžném použití amiodaronu, chinidinu nebo verapamilu není nutné žádné snížení dávky (viz bod 4.5). Použití edoxabanu s jinými inhibitory P-gp včetně inhibitorů proteázy viru lidské imunodeficiency (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) nebylo hodnoceno.

#### *Pacienti podstupující kardioverzi*

Léčba edoxabanem může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze. U pacientů podstupujících kardioverzi pod kontrolou transezofageální echokardiografie (*Transoesophageal Echocardiogram*, TEE), kteří nebyli předem léčeni antikoagulancii, má být léčba edoxabanem 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 dávky edoxabanu.

**Pro všechny pacienty podstupující kardioverzi:** Před provedením kardioverze je třeba u všech pacientů ověřit, že pacient užil přípravek Setiapo 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 HŽT) se nedoporučuje, protože jeho účinnost nebyla stanovena. Dostupné údaje u pacientů s VTE jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Setiapo se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Pacientům, kteří nemohou spolknout tabletu vcelku, lze tablety přípravku Setiapo rozdrtit a smíchat s vodou nebo jablečným pyré a ihned perorálně podat (viz bod 5.2).

Další možností je rozdrtit tablety přípravku Setiapo, rozpustit v malém množství vody a okamžitě podat nasogastrickou sondou nebo výživovou sondou do žaludku, kterou je poté nutno propláchnout vodou (viz body 5.2 a 6.6). Rozdrčené tablety přípravku Setiapo jsou stabilní ve vodě a v jablečném pyré po dobu až 4 hodin.

### 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.

Ložiska 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.), deriváty heparinu (fondaparinuxem atd.), perorálními antikoagulancií (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 katétru (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 vitamínu 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 vitamínu K častěji pozorováno slizniční krvácení (např. epistaxe, gingivální, gastrointestinální, genitourinární 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

Plocha pod křivkou (*Area Under the Curve*, AUC) plazmatické koncentrace 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 % v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (snížení dávky viz bod 4.2).

U pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin nebo u pacientů na dialýze se použití přípravku Setiapo 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, klinické hodnocení ENGAGE AF-TIMI 48 a doplňkové údaje z hodnocení E314 a ETNA-AF).

Edoxaban se má u pacientů s NVAF a vysokou  $Cl_{CR}$  používat 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 poté, 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 ( $ALT/AST > 2 \times$  horní mez normálních hodnot) nebo celkovým bilirubinem  $\geq 1,5 \times$  horní mez normálních hodnot byli z účasti v klinické studii vyloučeni. Proto se má edoxaban u této populace používat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2). Před zahájením podávání edoxabanu se má provést vyšetření funkce jater. U pacientů léčených edoxabanem po dobu delší než 1 rok se doporučuje pravidelné sledování funkce jater.

### Přerušeni 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<sub>12</sub>, jiná antitrombotika, fibrinolytická terapie, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI) nebo

inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (*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 pacientů, u nichž je možné, že bude 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 vitamínu 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.

### **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 imunodeficiency (HIV) nebylo hodnoceno.

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

- *Cyklosporin*: souběžné podání jednorázové dávky 500 mg cyklosporinu s jednorázovou 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 jednorázovou 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 jednorázovou 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 jednorázovou 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 jednorázovou 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 jednorázovou 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. V klinickém hodnocení ENGAGE AF-TIMI 48 zabývajícím 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 jednorázovou souběžnou dávkou 60 mg edoxabanu 9. den zvýšil AUC a  $C_{max}$  edoxabanu přibližně o 53 %, resp. o 27 %.

### Induktory P-gp

Souběžné podávání edoxabanu s induktorem P-gp rifampicinem vedlo k poklesu střední hodnoty AUC edoxabanu a zkrácení poločasu, s možným poklesem farmakodynamického účinku. Současné podání edoxabanu s jinými induktory P-gp (například 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.

### Substráty P-gp

#### *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.

### Antikoagulancia, antiagregancia, NSAID a SSRI/SNRI

#### *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 hodnoceních bylo povoleno souběžné použití ASA (v nízké dávce  $\leq 100$  mg/den), jiných antiagregancií a thienopyridinů a vedlo k přibližně 2násobnému nárůstu závažného krvácení v porovnání 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 ( $\leq 100$  mg) neovlivnilo maximální ani celkovou expozici edoxabanu, ani po jedné dávce, ani v ustáleném stavu.

Edoxaban lze podávat souběžně s ASA v nízké dávce ( $\leq 100$  mg/den).

### Antiagregancia

V klinickém hodnocení 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 v porovnání 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 hodnoceních 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 souběžné 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 Setiapo 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 Setiapo 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 Setiapo 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 klinických hodnocení fáze 3 (21 105 pacientů s NVAF a 8 292 pacientů s VTE (HŽT 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 ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  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**

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

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                             | <b>Frekvence</b> |
|---|------------------|
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                           |                  |
| 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           |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                       |                  |
| Zvýšená hladina bilirubinu v krvi                           | Časté            |
| Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy                    | Časté            |
| Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi                  | Méně časté       |
| Zvýšené hladiny transamináz                                 | Méně časté       |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>                        |                  |
| Krvácení do měkkých tkání kůže                              | Časté            |
| Vyrážka   | Časté            |
| Svědění   | Časté            |
| Kopřivka  | Méně časté       |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b> |                  |
| Intramuskulární krvácení (bez kompartment syndromu)         | Vzácné           |
| Nitrokloubní krvácení                                       | Vzácné           |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                       |                  |
| Makroskopická hematurie / krvácení z močové trubice         | Časté            |
| Antikoagulancii indukovaná nefropatie                       | Není známo       |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>                 |                  |
| Vaginální krvácení <sup>1</sup>                             | Časté            |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>            |                  |
| Krvácení v místě vpichu                                     | Časté            |
| <b>Vyšetření</b>  |                  |
| Abnormální funkční jaterní test                             | Časté            |
| <b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>           |                  |
| Krvácení v místě operace                                    | Méně časté       |
| Subdurální krvácení   | Vzácné           |
| Krvácení v souvislosti s výkonem                            | Vzácné           |

<sup>1</sup>Četnost hlášení vychází z populace žen v klinických hodnocení. 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. Znamky, 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 hodnocení bylo během dlouhodobé léčby edoxabanem v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K 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 projevit jako celková slabost, bledost, závrať, 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 klinických hodnocení 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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](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 přibližně 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 (erythrocyty 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 čtyřsložkového koncentráту protrombinového komplexu (*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 do 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 doby krvácení.

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 pivotním klinickém hodnocení ENGAGE AF-TIMI 48 (příhodami řízené, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, dvojité maskované klinické hodnocení fáze 3 s paralelními skupinami) bylo 21 105 subjektů s průměrným skóre CHADS<sub>2</sub> (kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk  $\geq 75$  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 ( $\leq 60$  kg) nebo souběžné užívání 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 (IM) 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 byl 2,5 roku. Medián následného sledování v klinickém hodnocení 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 užití dávky v modifikované populaci podle původního léčebného záměru (*modified Intention-to-Treat*, mITT). Edoxaban v dávce 60 mg byl non-inferiorní oproti warfarinu v rámci primárního cílového parametru účinnosti cévní mozkové příhody nebo SEE (horní mez 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 v klinickém hodnocení ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, během období léčby)**

| Primární cílový parametr                             | Edoxaban 60 mg<br>(redukováná dávka 30 mg)<br>(N = 7 012) | Warfarin<br>(N = 7 012) |
|--|---|-------------------------|
| <b>První cévní mozková příhoda / SEE<sup>a</sup></b> |   |                         |
| n  | 182   | 232                     |
| Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>b</sup>          | 1,18  | 1,50                    |
| HR (97,5% CI)  | 0,79 (0,63; 0,99)   |                         |
| P-hodnota pro non-inferioritu <sup>c</sup>           | < 0,0001  |                         |
| <b>První ischemická cévní mozková příhoda</b>        |   |                         |
| n  | 135   | 144                     |
| Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>b</sup>          | 0,87  | 0,93                    |
| HR (95% CI)  | 0,94 (0,75; 1,19)   |                         |
| <b>První hemoragická cévní mozková příhoda</b>       |   |                         |
| n  | 40  | 76                      |
| Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>b</sup>          | 0,26  | 0,49                    |
| HR (95% CI)  | 0,53 (0,36; 0,78)   |                         |

| Primární cílový parametr | Edoxaban 60 mg<br>(redukováná dávka 30 mg)<br>(N = 7 012) | Warfarin<br>(N = 7 012) |
|--------------------------|---|-------------------------|
| První SEE                |   |                         |
| n (%/rok) <sup>a</sup>   | 8 (0,05)  | 13 (0,08)               |
| HR (95% CI)              | 0,62 (0,26; 1,50)   |                         |

Zkratky: HR = poměr rizik v porovnání s warfarinem, CI = interval spolehlivosti, n = počet příhod, mITT = modifikovaný záměr léčit, N = počet subjektů v mITT populaci, SEE = systémová embolická příhoda.

<sup>a</sup> Subjekt může být zahrnut ve více řádcích.

<sup>b</sup> Četnost výskytu příhod (%/rok) je vypočtena jako počet příhod / expozice vyjádřená v pacientorocích.

<sup>c</sup> Oboustranná p-hodnota vychází z hranice non-inferiority 1,38.

V průběhu celého období klinického hodnocení v populaci se záměrem léčit (*Intention-to-Treat*, ITT) (soubor pro analýzu pro průkaz superiority) se objevila posouzená 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 klinického hodnocení ENGAGE AF-TIMI 48 byla v rámci primárního cílového parametru četnost výskytu příhod u subjektů v léčebné skupině s dávkou 60 mg, jejichž dávka byla redukována na 30 mg (z důvodu tělesné hmotnosti  $\leq 60$  kg, středně těžké poruchy funkce ledvin nebo souběžného použití inhibitorů P-gp), 2,29 % za rok v porovnání 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 v klinickém hodnocení.

HR (edoxaban v dávce 60 mg vs. warfarin) 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  $\leq 57,7$  % až  $\leq 73,9$  %). 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 a warfarinu na hlavní výsledek klinického hodnocení (cévní mozkovou příhodu / SEE) a renální funkci (p-hodnota 0,0042; mITT, celkové období studie).

V tabulce 5 jsou uvedeny případy ischemické mozkové příhody / SEE dle kategorie  $Cl_{CR}$  u pacientů s NVAF v klinickém hodnocení 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  $Cl_{CR}$  v klinickém hodnocení ENGAGE AF-TIMI 48, soubor pro analýzu mITT pro celkové období studie**

| Podskupina $Cl_{CR}$ (ml/min) | Edoxaban 60 mg<br>(N = 7 012) |              |                                | Warfarin<br>(N = 7 012) |              |                                | HR (95% CI)       |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------------------------|-------------------------|--------------|--------------------------------|-------------------|
|                               | n                             | Počet příhod | Četnost výskytu příhod (%/rok) | n                       | Počet příhod | Četnost výskytu příhod (%/rok) |                   |
| $\geq 30$ až $\leq 50$        | 1 302                         | 63           | 1,89                           | 1 305                   | 67           | 2,05                           | 0,93 (0,66; 1,31) |
| $> 50$ až $\leq 70$           | 2 093                         | 85           | 1,51                           | 2 106                   | 95           | 1,70                           | 0,88 (0,66; 1,18) |
| $> 70$ až $\leq 90$           | 1 661                         | 45           | 0,99                           | 1 703                   | 50           | 1,08                           | 0,92 (0,61; 1,37) |
| $> 90$ až $\leq 110$          | 927                           | 27           | 1,08                           | 960                     | 26           | 0,98                           | 1,10 (0,64; 1,89) |
| $> 110$ až $\leq 130$         | 497                           | 14           | 1,01                           | 469                     | 10           | 0,78                           | 1,27 (0,57; 2,85) |
| $> 130$                       | 462                           | 10           | 0,78                           | 418                     | 3            | 0,25                           | --*               |

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 cílových parametrů účinnosti konzistentní s výsledky primárních cílových parametrů.

Testování superiority bylo provedeno po celkové období (ITT) v klinickém hodnocení.

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).

Předem stanovené kompozitní cílové parametry pro srovnání léčebné skupiny s edoxabanem v dávce 60 mg a skupiny s warfarinem měly 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 (posouzená úmrtí) v klinickém hodnocení ENGAGE AF-TIMI 48 byly 769 (3,99 % za rok) u subjektů užívajících edoxaban v dávce 60 mg (redukováná dávka 30 mg) oproti 836 (4,35 % za rok) u warfarinu [HR 95% CI: 0,91 (0,83; 1,01)].

Úmrtnost z jakýchkoli příčin (posouzená úmrtí) dle renálních podskupin (edoxaban vs. warfarin):  $Cl_{CR}$  30 až  $\leq 50$  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)];  $Cl_{CR} \geq 80$  ml/min [HR (95% CI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Užívání edoxabanu v dávce 60 mg (redukováná dávka 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 podskupin (edoxaban vs. warfarin):  $Cl_{CR}$  30 až  $\leq 50$  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)];  $Cl_{CR} \geq 80$  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 v klinickém hodnocení ENGAGE AF-TIMI 48 – analýza bezpečnosti během období léčby**

|  | <b>Edoxaban 60 mg<br/>(redukováná dávka 30 mg)<br/>(N = 7 012)</b> | <b>Warfarin<br/>(N = 7 012)</b> |
|--|--|---------------------------------|
| <b>Závažné krvácení</b>                        |  |                                 |
| n  | 418  | 524                             |
| Četnost výskytu příhod (%/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                             |
| Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>a</sup>    | 0,39   | 0,85                            |
| HR (95% CI)                                    | 0,47 (0,34; 0,63)  |                                 |
| <b>Fatální krvácení</b>                        |  |                                 |
| n  | 32   | 59                              |
| Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>a</sup>    | 0,21   | 0,38                            |
| HR (95% CI)                                    | 0,55 (0,36; 0,84)  |                                 |
| <b>CRNM krvácení</b>                           |  |                                 |
| n  | 1 214  | 1 396                           |
| Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>a</sup>    | 8,67   | 10,15                           |
| HR (95% CI)                                    | 0,86 (0,80; 0,93)  |                                 |
| <b>Jakékoli potvrzené krvácení<sup>c</sup></b> |  |                                 |
| n  | 1 865  | 2 114                           |
| Četnost výskytu příhod (%/rok) <sup>a</sup>    | 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*) = klinicky relevantní nezávažné, n = počet subjektů s příhodou, N = počet subjektů v populaci pro hodnocení bezpečnosti.

<sup>a</sup> Četnost výskytu příhod (%/rok) je vypočtena jako počet příhod/expozice vyjádřená v pacientorocích.

<sup>b</sup> Intrakraniální krvácení zahrnuje primární hemoragickou cévní mozkovou příhodu, subarachnoidální krvácení, epidurální/subdurální krvácení a ischemickou cévní mozkovou příhodu s významnou hemoragickou konverzí. Počet případů intrakraniálního krvácení zahrnuje všechny případy ICH cerebrovaskulárního a jiného než intrakraniálního krvácení hlášeného hlášené pomocí elektronických formulářů pro záznam subjektů hodnocení (*electronic Case Report Forms*, eCRF) potvrzených posuzující osobou.

<sup>c</sup> „Jakékoli potvrzené krvácení“ zahrnuje krvácení, které bylo definováno posuzovatelem 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<sub>CR</sub> u pacientů s NVAF v klinickém hodnocení 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  $Cl_{CR}$  v klinickém hodnocení ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby<sup>a</sup>**

| Podskupina $Cl_{CR}$ (ml/min) | Edoxaban 60 mg<br>(N = 7 012) |              |                                | Warfarin<br>(N = 7 012) |              |                                | HR (95% CI)       |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------------------------|-------------------------|--------------|--------------------------------|-------------------|
|                               | n                             | Počet příhod | Četnost výskytu příhod (%/rok) | n                       | Počet příhod | Četnost výskytu příhod (%/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) |

**Tabulka 8: Počet příhod fatálního krvácení dle kategorie  $Cl_{CR}$  v klinickém hodnocení ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby<sup>a</sup>**

| Podskupina $Cl_{CR}$ (ml/min) | Edoxaban 60 mg<br>(N = 7 012) |              |                                | Warfarin<br>(N = 7 012) |              |                                | HR (95% CI)       |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------------------------|-------------------------|--------------|--------------------------------|-------------------|
|                               | n                             | Počet příhod | Četnost výskytu příhod (%/rok) | n                       | Počet příhod | Četnost výskytu příhod (%/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                           | --*               |

**Tabulka 9: Počet příhod intrakraniálního krvácení dle kategorie  $Cl_{CR}$  ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, analýza bezpečnosti během období léčby<sup>a</sup>**

| Podskupina $Cl_{CR}$ (ml/min) | Edoxaban 60 mg<br>(N = 7 012) |              |                                | Warfarin<br>(N = 7 012) |              |                                | HR (95% CI)       |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------------------------|-------------------------|--------------|--------------------------------|-------------------|
|                               | n                             | Počet příhod | Četnost výskytu příhod (%/rok) | n                       | Počet příhod | Četnost výskytu příhod (%/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                           | --*               |

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.

<sup>a</sup>Období léčby: doba od první dávky hodnoceného léčivého přípravku do poslední dávky plus 3 dny.

V analýzách podskupin klinického hodnocení 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)].

V klinickém hodnocení 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 HŽT, léčba PE a prevence rekurentní HŽT a PE (VTE)*

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

V pivotním klinickém hodnocení 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 užívali 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 Asijci (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, definované jako kombinace rekurentní symptomatické HŽT, symptomatické PE bez fatálních následků a PE s fatálními následky u subjektů v průběhu 12měsíčního období v klinickém hodnocení. Sekundární výsledky léčby týkající se účinnosti zahrnovaly kompozitní klinický výsledek léčby složený z rekurentní VTE a úmrtnosti 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.

V klinickém hodnocení Hokusai-VTE (tabulka 10) bylo prokázáno, že edoxaban je non-inferiorní vzhledem k warfarinu v rámci primárního výsledku léčby týkajícího se 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 HŽT nebo bez HŽT), 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 týkající se účinnosti z klinického hodnocení Hokusai-VTE – mITT populace, celkové období studie**

| Primární cílový parametr <sup>a</sup>                                  | Edoxaban 60 mg (redukovaná dávka 30 mg) (N = 4 118) | Warfarin (N = 4 122) | Edoxaban vs. warfarin HR (95% CI) <sup>b</sup> p-hodnota <sup>c</sup> |
|--|---|----------------------|---|
| Všechny subjekty se symptomatickou rekurentní VTE <sup>c</sup> , n (%) | 130 (3,2)   | 146 (3,5)            | 0,89 (0,70; 1,13)<br>p-hodnota < 0,0001<br>(non-inferiorita)          |
| PE s HŽT nebo bez HŽT  | 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 HŽT  | 57 (1,4)  | 63 (1,5)             |   |

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; HŽT = hluboká žilní trombóza; mITT = modifikovaný záměr léčit; HR = poměr rizik vs. warfarin; n = počet subjektů s příhodami; N = počet subjektů v mITT populaci; PE = plicní embolie; VTE = venózní tromboembolie.

<sup>a</sup> Primárním cílovým parametrem účinnosti je posouzená symptomatická rekurentní VTE (tj. kompozitní cílový parametr složený z HŽT, PE bez fatálních následků a PE s fatálními následky).

<sup>b</sup> HR, oboustranný CI vycházejí z Coxova regresního modelu proporcionálních rizik zahrnujícího léčbu a následující stratifikační faktory randomizace jako kovariáty: hlavní diagnóza (PE s HŽT nebo bez HŽT, pouze HŽT), výchozí rizikové faktory (přechodné faktory, veškeré další) a potřeba dávky 30 mg edoxabanu / dávka placebo edoxabanu při randomizaci (ano/ne).

<sup>c</sup> P-hodnota 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 úmrtnosti 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) v klinickém hodnocení 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)  $\geq$  500 pg/ml. Primární výsledek léčby týkající se 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 výsledky účinnosti pro celkovou hodnocenou populaci.

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

V tabulce 11 jsou shrnuty hodnocené příhody krvácení pro soubor pro analýzu bezpečnosti provedenou za období skutečné léčby. Došlo k významnému snížení rizika ve skupině s edoxabanem ve srovnání

s warfarinem vzhledem k primárnímu cílovému parametru bezpečnosti sestávajícího z klinicky relevantního krvácení, kombinace závažného krvácení nebo klinicky relevantního nezávažného (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 v klinickém hodnocení Hokusai-VTE – analýza bezpečnosti během období léčby<sup>a</sup>**

|   | <b>Edoxaban 60 mg<br/>(redukováná dávka 30 mg)<br/>(N = 4 118)</b> | <b>Warfarin<br/>(N = 4 122)</b> |
|---|--|---------------------------------|
| <b>Klinicky relevantní krvácení<br/>(závažné 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 (pro superioritu)  |                                 |
| <b>Závažné krvácení n (%)</b>   |  |                                 |
| 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)                        |
| <b>CRNM krvácení</b>  |  |                                 |
| n   | 298 (7,2)  | 368 (8,9)                       |
| HR (95% CI)   | 0,80 (0,68; 0,93)  |                                 |
| <b>Všechny případy krvácení</b>   |  |                                 |
| n   | 895 (21,7)   | 1 056 (25,6)                    |
| HR (95% CI)   | 0,82 (0,75; 0,90)  |                                 |

Zkratky: ICH = intrakraniální krvácení; HR = poměr rizik vs. warfarin; CI = interval spolehlivosti; N = počet subjektů v populaci pro hodnocení bezpečnosti; n = počet příhod; CRNM = klinicky relevantní nezávažné

<sup>a</sup> Období léčby: doba od první dávky hodnoceného léčivého přípravku do poslední dávky plus 3 dny.

<sup>b</sup> Primární cílový parametr bezpečnosti: klinicky relevantní krvácení (kombinace závažného a klinicky relevantního nezávažného krvácení).

V analýzách podskupin klinického hodnocení Hokusai-VTE se objevila příhoda závažného krvácení nebo klinicky relevantního nezávažného krvácení u 58 (7,9 %) subjektů s edoxabanem v redukováné dávce 30 mg, přičemž 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)].

V klinickém hodnocení 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 cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF s vysokou  $C_{CR}$  ( $C_{CR} > 100$  ml/min)*

Specializované randomizované, dvojité zaslepené hodnocení (E314) bylo provedeno u 607 pacientů s NVAF s vysokou  $C_{CR}$  ( $C_{CR} > 100$  ml/min, měřeno podle Cockcroftova-Gaultova vzorce) s primárním cílem vyhodnotit farmakokinetiku/farmakodynamiku (FK/FD) režimu podávání 60 mg edoxabanu jednou denně oproti 75 mg podávaným jednou denně. Kromě primárního FK/FD cílového parametru zahrnovalo klinické hodnocení zhodnocení 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 v porovnání s dávkou edoxabanu 60 mg podávanou jednou denně.

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

K posouzeným závažným krvácivým příhodám došlo u 2 subjektů (0,7 %; 95% CI: 0,1–2,4 %) ve skupině užívající edoxaban 60 mg v porovnání se 3 subjekty (1,0 %; 95% CI: 0,2–2,9 %) ve skupině užívající edoxaban 75 mg. Ze 2 závažných krvácení ve skupině užívající edoxaban 60 mg bylo jedno 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 (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, mezinárodní, 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 kompozitního parametru sestávajícího z ischemické mozkové příhody nebo systémové embolie byly 0,39 %/rok a závažné krvácení se vyskytlo u 0,73 %/rok.

Vzhledem k souhrnu údajů z klinických hodnocení 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  $\leq 1$  %. Neočekává se, že zvýšení dávky nad 60 mg u pacientů s NVAF s vysokou  $Cl_{CR}$  ( $> 100$  ml/min) poskytne větší ochranu před cévní mozkovou příhodou, a toto zvýšení může být spojeno se zvýšeným množstvím nežádoucích účinků. 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*

Bylo provedeno multicentrické, prospektivní, randomizované, otevřené klinické hodnocení se zaslepeným hodnocením cílového parametru (ENSURE-AF), do něž bylo randomizováno 2 199 subjektů (bez předchozí léčby perorálními antikoagulanty a předléčených) s NVAF naplánovanou ke kardioverzi. Klinické hodnocení srovnávalo jednou denně podávaný edoxaban 60 mg s enoxaparinem/warfarinem v dávce přizpůsobené k udržení INR v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0 (randomizováno 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 ( $\leq 60$  kg) nebo souběžné používání 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 %). Byla provedena buď kardioverze naváděná 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 výsledek léčby týkající se účinnosti se skládal z cévní mozkové příhody, SEE, IM a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. U subjektů ve skupině užívající edoxaban ( $n = 1 095$ ) se celkově objevilo 5 (0,5 %; 95% CI 0,15–1,06 %) těchto příhod a ve skupině užívající warfarin ( $n = 1 104$ ) 11 (1,0 %; 95% CI 0,50–1,78 %) příhod; poměr šancí (*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 výsledek léčby týkající se bezpečnosti se skládal ze závažného a klinicky relevantního nezávažného 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 klinicky relevantního nezávažného krvácení a tromboembolie u obou léčebných skupin.

### Pediatriká populace

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 klinických hodnocení fáze 3, Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE (viz bod 4.2). Pivotní pediatrické klinické hodnocení Hokusai VTE PEDIATRICS je popsáno níže.

Pivotní klinické hodnocení (Hokusai VTE PEDIATRICS) bylo otevřené, randomizované, multicentrické, kontrolované klinické hodnocení fáze 3, jehož 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 složený 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 v klinickém hodnocení 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 v klinickém hodnocení Hokusai VTE PEDIATRICS**

| Věk k datu souhlasu                       | Tělesná hmotnost                 | Dávka (tableta) <sup>a</sup> | Dávka (suspenze) <sup>a</sup> | Snížení dávky <sup>b</sup>   |
|---|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 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)   | 0,75 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)   |

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> pro chlapce ve věku > 12 a < 18 let a eGFR 30–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>. 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 HŽT 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 HŽT. HŽT 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 non-inferiority 1,5, proto nebyla potvrzena non-inferiorita edoxabanu oproti standardní léčbě (viz tabulka 13).

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

|  | <b>Edoxaban (N = 145)</b> | <b>Standardní léčba (N = 141)</b> |
|--|---------------------------|-----------------------------------|
| Subjekty s příhodami (n, %)  | 26 (17,9)                 | 31 (22,0)                         |
| Symptomatické rekurentní VTE (n, %)  | 5 (3,4)                   | 2 (1,4)                           |
| PE s nebo bez HŽT (n, %)   | 0                         | 1 (0,7)                           |
| Fatální PE (n, %)  | 0                         | 0                                 |
| Nonfatální PE (n, %)   | 0                         | 1 (0,7)                           |
| Pouze HŽT (n, %)   | 5 (3,4)                   | 1 (0,7)                           |
| Fatální HŽT (n, %)   | 0                         | 0                                 |
| Nonfatální HŽT (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 <sup>a</sup>   | 1,01                      | -                                 |
| Oboustranný 95% CI pro poměr rizik   | (0,59; 1,72)              | -                                 |

CI = interval spolehlivosti; HŽT = hluboká žilní trombóza; mITT = modifikovaný léčebný záměr; PE = plicní embolie; VTE = žilní tromboembolické příhody.

<sup>a</sup> Poměr rizik edoxaban vs. standardní léčba.

Poznámka: Posouzený 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 nejméně 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. V klinických hodnoceních ENGAGE AF-TIMI 48 a Hokusai-VTE, stejně jako v klinických hodnoceních 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<sub>max</sub> edoxabanu v dávce 60 mg podaného perorálně ve formě rozdrčené tablety smíchané s jablečným pyré nebo rozpuštěné ve vodě a podané nasogastrickou sondou bioekvivalentní s intaktní tabletou. Vzhledem k předvídatelnému, dávkově proporcionalnímu farmakokinetickému profilu edoxabanu, budou výsledky biologické dostupnosti z této studie zřejmě dobře aplikovatelné na nižší 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 uptake transportéry, 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<sub>1/2</sub> 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 pivotního klinického hodnocení fáze 3 u NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

#### *Porucha funkce ledvin*

Plazmatická AUC u subjektů s lehkou  $rCl_{CR} > 50-80$  ml/min), středně těžkou ( $Cl_{CR}$  30–50 ml/min) a závažnou ( $Cl_{CR} < 30$  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 s poruchou funkce 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 populační model naznačuje, že expozice je přibližně dvojnásobná u pacientů s 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 jednotlivé indikace.

**Tabulka 14: Anti-FXa aktivita edoxabanu dle  $Cl_{CR}$**

| Edoxaban dávka   | $Cl_{CR}$ (ml/min)                                       | Edoxaban anti-FXa aktivita po podání dávky (IU/ml) <sup>1</sup> | Edoxaban anti-FXa aktivita před podáním dávky (IU/ml) <sup>2</sup> |
|--|--|---|--|
| Medián [rozmezí 2,5–97,5 %]                              |  |   |  |
| Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie: NVAF |  |   |  |
| 30 mg 1x denně   | $\geq 30$ až $\leq 50$                                   | 2,92<br>[0,33–5,88]   | 0,53<br>[0,11–2,06]  |
|  | > 50 až $\leq 70$  | 4,52<br>[0,38–7,64]   | 0,83<br>[0,16–2,61]  |
| 60 mg 1x denně*  | > 70 až $\leq 90$  | 4,12<br>[0,19–7,55]   | 0,68<br>[0,05–2,33]  |
|  | > 90 až $\leq 110$                                       | 3,82<br>[0,36–7,39]   | 0,60<br>[0,14–3,57]  |
|  | > 110 až $\leq 130$                                      | 3,16<br>[0,28–6,71]   | 0,41<br>[0,15–1,51]  |
|  | > 130  | 2,76<br>[0,12–6,10]   | 0,45<br>[0,00–3,10]  |
|  | Léčba HŽT, léčba PE a prevence rekurentní HŽT a PE (VTE) |   |  |
| 30 mg 1x denně   | $\geq 30$ až $\leq 50$                                   | 2,21<br>[0,14–4,47]   | 0,22<br>[0,00–1,09]  |
|  | > 50 až $\leq 70$  | 3,42<br>[0,19–6,13]   | 0,34<br>[0,00–3,10]  |
| 60 mg 1x denně*  | > 70 až $\leq 90$  | 2,97<br>[0,24–5,82]   | 0,24<br>[0,00–1,77]  |
|  | > 90 až $\leq 110$                                       | 2,82<br>[0,14–5,31]   | 0,20<br>[0,00–2,52]  |
|  | > 110 až $\leq 130$                                      | 2,64<br>[0,13–5,57]   | 0,17<br>[0,00–1,86]  |
|  | > 130  | 2,39<br>[0,10–4,92]   | 0,13<br>[0,00–2,43]  |

\* Snížení dávky na 30 mg z důvodu nízké tělesné hmotnosti  $\leq 60$  kg nebo souběžného podávání specifických inhibitorů P-gp

<sup>1</sup> „Po podání dávky“ je ekvivalentní  $C_{max}$  (vzorky „po podání dávky“ byly odebrány za 1–3 hodiny po podání edoxabanu).

<sup>2</sup> „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 v populační farmakokinetické analýze klinického hodnocení fáze 3 u NVAf (ENGAGE AF-TIMI 48).

#### *Etnický původ*

V populační farmakokinetické analýze klinického hodnocení 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 hodnoceních (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE a studie FK/FD po jednorázovém podání) s použitím populačního farmakokinetického (PopFK) modelu. Do PopFK analýzy byly zahrnuty farmakokinetické údaje 141 pediatrických subjektů zařazených do klinických hodnocení Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE. Expozice edoxabanu u pediatrických subjektů se pohybovala v rozmezí expozičních pozorovaných u dospělých pacientů, ale u dospívajících ve věku 12 let až < 18 let byla ve 20–30 % zjištěna snížená expozice v porovnání s dospělými, kterým byly podávány tablety edoxabanu 60 mg. V klinických hodnoceních Hokusai VTE PEDIATRICS a ENNOBLE-ATE byly pozorované geometrické průměry minimální 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*

V populační farmakokinetické analýze v klinickém hodnocení 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 hodnoceních fáze 3 (obě indikace, NVAf i VTE) byla pacientům s tělesnou hmotností  $\leq 60$  kg snížena dávka edoxabanu na 50 % s podobnou účinností a menším výskytem krvácení ve srovnání s warfarinem.

#### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

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 FK/FD vztahy u pediatrických pacientů ve věku od narození do 18 let a u dospělých pacientů s VTE podobné. Variabilita FD 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<sup>2</sup>. 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

Kukuřičný škrob  
Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Krospovidon  
Hyprolosa (E 463)  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Hypromelosa  
Makrogol  
Mastek

#### *Setiapo 15 mg potahované tablety*

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

#### *Setiapo 30 mg potahované tablety*

Červený oxid železitý (E 172)

#### *Setiapo 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**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Baleno v PVC/PVDC//Al blistrech.

Velikost balení:

15 mg: 10 potahovaných tablet

30 mg: 10, 14, 28, 30, 98 nebo 100 potahovaných tablet

60 mg: 10, 14, 28, 30, 60, 98 nebo 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

Tablety edoxabanu lze rozdrtit a rozpustit v minimálně 20 ml vody a podávat je nasogastrickou sondou nebo žaludeční sondou. Je možné použít nasogastrickou sondu nebo výživovou gastrosondu z běžně dostupných materiálů (silikon, polyvinylchlorid, polyuretan) o velikosti sondy stejné nebo větší než 8 FR (PVC, PU) nebo 9 FR (silikon) a délce až 125 cm. Poté je třeba sondu propláchnout minimálně 30 ml vody. Suspenze přípravku Setiapo má být podána do 4 hodin od přípravy. Pokud není suspenze použita okamžitě, protřepejte ji před podáním.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Setiapo 15 mg potahované tablety: 16/422/23-C

Setiapo 30 mg potahované tablety: 16/423/23-C

Setiapo 60 mg potahované tablety: 16/424/23-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. 3. 2025

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 3. 2025