

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Edoflusio, 15 mg, tabletki powlekane
Edoflusio, 30 mg, tabletki powlekane
Edoflusio, 60 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Edoflusio, 15 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 20,206 mg edoksabanu tosylanu jednowodnego, co odpowiada 15 mg edoksabanu.

Edoflusio, 30 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 40,412 mg edoksabanu tosylanu jednowodnego, co odpowiada 30 mg edoksabanu.

Edoflusio, 60 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 80,824 mg edoksabanu tosylanu jednowodnego, co odpowiada 60 mg edoksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Edoflusio, 15 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera laktozę jednowodną w ilości odpowiadającej 46,7 mg laktozy.

Edoflusio, 30 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera laktozę jednowodną w ilości odpowiadającej 93,5 mg laktozy.

Edoflusio, 60 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera laktozę jednowodną w ilości odpowiadającej 186,9 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Edoflusio, 15 mg, tabletki powlekane

Jasnopomarańczowa, okrągła (o średnicy 6,7 mm), obustronnie wypukła tabletka powlekana, z wytłoczonym „EX 15” po jednej stronie.

Edoflusio, 30 mg, tabletki powlekane

Jasnoróżowa, okrągła (o średnicy 8,6 mm), obustronnie wypukła tabletka powlekana, z wytłoczonym „EX 30” po jednej stronie.

Edoflusio, 60 mg, tabletki powlekane

Jasnożółta, okrągła (o średnicy 10,6 mm), obustronnie wypukła tabletka powlekana, z wytłoczonym „EX 60” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Edoflusio jest wskazany do stosowania w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *nonvalvular atrial fibrillation*, NVAf), z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack*, TIA).

Produkt leczniczy Edoflusio jest wskazany do stosowania w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) (ang. *deep vein thrombosis*, DVT) i zatorowości płucnej (ZP) (ang. *pulmonary embolism*, PE) oraz w zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych (niestabilni hemodynamicznie pacjenci z zatorowością płucną, patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej

Zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę.

Leczenie edoksabanem pacjentów z NVAf należy kontynuować długoterminowo.

Leczenie ZŻG oraz ZP i zapobieganie nawrotowej ZŻG oraz ZP (żytnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, ŻChZZ)

Zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę po wstępnym leczeniu produktem leczniczym przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez co najmniej 5 dni (patrz punkt 5.1). Podczas wstępnego leczenia lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo nie należy jednocześnie stosować edoksabanu.

Należy indywidualnie dostosować okres leczenia zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej (ŻChZZ) oraz zapobiegania nawrotowej ŻChZZ po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4). Krótszy okres leczenia (przynajmniej 3 miesiące) należy stosować w przypadku przemijających czynników ryzyka (np. przebyty niedawno zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższy okres leczenia należy stosować w przypadku trwałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZŻG lub ZP.

W przypadku niezastawkowego migotania przedsionków oraz ŻChZZ, zalecana dawka to 30 mg edoksabanu raz na dobę u pacjentów z jednym lub więcej spośród następujących czynników klinicznych:

- umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) 15-50 mL/minutę)
- mała masa ciała ≤ 60 kg
- jednoczesne stosowanie następujących inhibitorów glikoproteiny P (P-gp): cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna lub ketokonazol.

Tabela 1: Podsumowanie dawkowania w niezastawkowym migotaniu przedsionków oraz ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna)

Wskazówki dotyczące dawkowania		
Zalecana dawka		60 mg edoksabanu raz na dobę
Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z jednym lub więcej spośród następujących czynników klinicznych:		
Zaburzenia czynności nerek	Umiarkowane lub ciężkie (klirens kreatyniny 15 – 50 mL/minutę)	30 mg edoksabanu raz na dobę
Mała masa ciała	≤ 60 kg	

Inhibitory P-gp	Cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna, ketokonazol	
-----------------	---	--

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominął dawkę edoksabanu, powinien ją jak najszybciej przyjąć, a następnego dnia kontynuować przyjmowanie raz na dobę, zgodnie z zaleceniami. Pacjent nie powinien przyjmować podwójnej przepisanej dawki tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zmiana leczenia na edoksaban oraz z edoksabanu na inny produkt leczniczy

Nieprzerwane leczenie przeciwzakrzepowe jest ważne u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz ŻChZZ. Mogą zaistnieć sytuacje wymagające zmiany dotychczasowego leczenia przeciwzakrzepowego (Tabela 2).

Tabela 2: Zmiana leczenia przeciwzakrzepowego w niezastawkowym migotaniu przedsionków oraz ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna)

Zmiana na edoksaban		
Z	Na	Zalecenia
Antagonista witaminy K	Edoksaban	Przerwać stosowanie antagonisty witaminy K i rozpocząć stosowanie edoksabanu, gdy wskaźnik $INR \leq 2,5$.
Doustne leki przeciwzakrzepowe inne niż antagoniści witaminy K - dabigatran - rywaroksaban - apiksaban	Edoksaban	Przerwać stosowanie dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu i rozpocząć stosowanie edoksabanu w czasie przyjęcia kolejnej dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).
Leki przeciwzakrzepowe podawane pozajelitowo	Edoksaban	Tych produktów leczniczych nie należy stosować jednocześnie. Leki przeciwzakrzepowe podawane podskórnie (np. heparyna drobnocząsteczkowa, fondaparynuks): Przerwać stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego podskórnie i rozpocząć stosowanie edoksabanu w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki leku przeciwzakrzepowego podawanego podskórnie.
		Niefrakcjonowana heparyna podawana dożylnie: Przerwać infuzję i rozpocząć stosowanie edoksabanu 4 godziny później.
Zmiana z edoksabanu		
Z	Na	Zalecenia
Edoksaban	Antagonista witaminy K	Istnieje potencjalne ryzyko niewłaściwego działania przeciwzakrzepowego podczas zmiany leczenia z edoksabanu na antagonistę witaminy K. Należy zapewnić nieprzerwane i odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe podczas zmiany leczenia na inny lek przeciwzakrzepowy. <i>Opcja doustna:</i> pacjentom przyjmującym dawkę 60 mg, podać edoksaban w dawce 30 mg raz na dobę jednocześnie z odpowiednią dawką antagonisty witaminy K.

		Pacjentom przyjmującym dawkę 30 mg (w przypadku występowania jednego lub więcej spośród następujących czynników klinicznych: umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 15 - 50 mL/minutę), mała masa ciała lub stosowanie określonych inhibitorów P-gp), podać edoksaban w dawce 15 mg raz na dobę razem z odpowiednią dawką antagonisty witaminy K. Pacjenci nie powinni przyjmować dawki nasycającej antagonisty witaminy K, aby szybko osiągnąć wartość wskaźnika INR między 2 a 3. Zaleca się podanie dawki podtrzymującej antagonisty witaminy K, jeśli pacjent przyjmował wcześniej lek z tej grupy lub zastosowanie odpowiedniego schematu leczenia antagonistą witaminy K z uwzględnieniem wartości wskaźnika INR i lokalnej praktyki. W momencie uzyskania wartości wskaźnika INR $\geq 2,0$, należy przerwać stosowanie edoksabanu. U większości pacjentów (85%) uzyskanie wartości INR $\geq 2,0$ jest możliwe w ciągu 14 dni jednoczesnego podawania edoksabanu oraz antagonisty witaminy K. Zaleca się przerwanie stosowania edoksabanu po 14 dniach i kontynuowanie leczenia antagonistą witaminy K w dawce pozwalającej na utrzymanie wartości wskaźnika INR pomiędzy 2 a 3. Zaleca się co najmniej 3-krotne określenie wartości wskaźnika INR podczas pierwszych 14 dni leczenia skojarzonego, krótko przed podaniem dobowej dawki edoksabanu, w celu zminimalizowania wpływu edoksabanu na pomiar wartości wskaźnika INR. Jednoczesne stosowanie edoksabanu oraz antagonisty witaminy K może prowadzić do wzrostu wartości wskaźnika INR mierzonego po podaniu edoksabanu nawet o 46%. <i>Opcja pozajelitowa:</i> Przerwać stosowanie edoksabanu i podać lek przeciwzakrzepowy pozajelitowo oraz antagonistę witaminy K w czasie planowanego przyjęcia kolejnej dawki edoksabanu. W momencie uzyskania stabilnej wartości INR $\geq 2,0$, należy przerwać stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo i kontynuować stosowanie antagonisty witaminy K.
Edoksaban	Doustne leki przeciwzakrzepowe inne niż antagonisty witaminy K	Przerwać stosowanie edoksabanu i rozpocząć stosowanie leku przeciwzakrzepowego innego niż antagonisty witaminy K w momencie planowanego przyjęcia kolejnej dawki edoksabanu.

Edoksaban	Leki przeciwzakrzepowe podawane pozajelitowo	Tych produktów leczniczych nie należy stosować jednocześnie. Przerwać stosowanie edoksabanu i rozpocząć stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo w momencie planowanego przyjęcia kolejnej dawki edoksabanu.
-----------	--	---

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Zmniejszenie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Czynność nerek należy ocenić u wszystkich pacjentów poprzez obliczenie klirensu kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia edoksabanem w celu: wykluczenia pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 15 mL/minutę), aby zastosować odpowiednią dawkę edoksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-50 mL/minutę (30 mg raz na dobę), u pacjentów z klirensem kreatyniny > 50 mL/minutę (60 mg raz na dobę) oraz decydując o zastosowaniu edoksabanu u pacjentów z podwyższonym klirensem kreatyniny (patrz punkt 4.4).

Czynność nerek należy również ocenić, jeśli podczas leczenia podejrzewa się zmianę w czynności nerek (np. hipowolemię, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania określonych produktów leczniczych).

Metodą stosowaną do oszacowania czynności nerek (klirens kreatyniny w mL/minutę) podczas rozwoju klinicznego edoksabanu była metoda Cockcrofta-Gaulta. Wzór ma następującą postać:

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w $\mu\text{mol/L}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała [kg]} (\times 0,85 \text{ dla kobiet})}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy } [\mu\text{mol/L}]}$$

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała [kg]} (\times 0,85 \text{ dla kobiet})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dL]}}$$

Ta metoda jest zalecana do oceny klirensu kreatyniny pacjentów przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia edoksabanem.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 50 – 80 mL/minutę), zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę.

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15 - 50 mL/minutę), zalecana dawka to 30 mg edoksabanu raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Nie zaleca się stosowania edoksabanu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 15 mL/minutę) lub pacjentów dializowanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Edoksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby, przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3)

Nie zaleca się stosowania edoksabanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania edoksabanu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej (AlAT)/ aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) > 2 x GGN (górną granicę normy)) lub bilirubiną całkowitą $\geq 1,5$ x GGN byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania edoksabanu w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 oraz 5.2). Przed rozpoczęciem stosowania edoksabanu należy przeprowadzić badania oceniające czynność wątroby.

Masa ciała

Dla pacjentów o masie ciała ≤ 60 kg, zalecana dawka to 30 mg edoksabanu raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Płeć

Zmniejszenie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie produktu Edoflusio z inhibitorami glikoproteiny P (P-gp)

U pacjentów stosujących jednocześnie produkt Edoflusio oraz następujące inhibitory P-gp: cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna lub ketokonazol, zalecana dawka to 30 mg produktu leczniczego Edoflusio raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Zmniejszenie dawki nie jest wymagane w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu, chinidyny lub werapamilu (patrz punkt 4.5).

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania produktu Edoflusio z innymi inhibitorami P-gp, w tym inhibitorami proteazy HIV.

Pacjenci poddawani kardiowersji

Leczenie produktem leczniczym Edoflusio można rozpocząć lub kontynuować u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. W przypadku wykonania przezprzełykowej echokardiografii poprzedzającej kardiowersję u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni lekami przeciwzakrzepowymi, leczenie produktem Edoflusio powinno rozpocząć się co najmniej **2 godziny** przed kardiowersją w celu zapewnienia odpowiedniego działania przeciwzakrzepowego (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Kardiowersję należy wykonać nie później niż 12 godzin po podaniu produktu Edoflusio w dniu zabiegu. **W przypadku wszystkich pacjentów poddawanych kardiowersji:** przed kardiowersją należy uzyskać potwierdzenie, że pacjent przyjął produkt leczniczy Edoflusio zgodnie z zaleceniami lekarza.

Decyzje dotyczące rozpoczęcia i czasu trwania leczenia powinny być zgodne z ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

Dzieci i młodzież

Edoksaban nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18 lat z potwierdzonym epizodem ŻChZZ (zatorowości płucnej i (lub) zakrzepicy żył głębokich), ponieważ nie określono jego skuteczności. Dostępne dane dotyczące pacjentów z ŻChZZ opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Edoksaban można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2).

Pacjentom niezdolnym do połykania całych tabletek, tabletki produktu leczniczego Edoflusio można rozkruszyć, wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym i natychmiast podać doustnie (patrz punkt 5.2).

Tabletki produktu leczniczego Edoflusio można także rozkruszyć, zawiesić w niewielkiej ilości wody i natychmiast podać za pomocą sondy nosowo-żołądkowej lub sondy żołądkowej, którą należy następnie przepłukać wodą (patrz punkt 5.2). Rozkruszone tabletki produktu leczniczego Edoflusio są stabilne w wodzie i przecierze z jabłek do 4 godzin.

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących podawania za pomocą sondy żołądkowej – patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotne klinicznie czynne krwawienie.

Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia.

Zmiana lub stan chorobowy stanowiący istotne ryzyko wystąpienia dużego krwawienia. Może to obejmować czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych o wysokim ryzyku krwawienia, przebyte ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyte ostatnio zabieg chirurgiczny w obrębie mózgu, kręgosłupa lub oka, ostatnio przebyte krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, żylna-tętnicze wady rozwojowe, tętniaki naczyniowe lub duże nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych.

Niekontrolowane, ciężkie nadciśnienie tętnicze.

Jednoczesne leczenie innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyną niefrakcjonowaną, heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, dabigatran eteksylan, rywaroksaban, apiksaban, itp.) z wyjątkiem szczególnego przypadku zmiany z leczenia przeciwzakrzepowego środkami doustnymi (patrz punkt 4.2) lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic (patrz punkt 4.5).

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Edoksaban w dawce 15 mg nie jest wskazany do stosowania w monoterapii, ponieważ może to powodować obniżenie skuteczności. Ta dawka jest wskazana do stosowania wyłącznie w przypadku zmiany leczenia z edoksabanu w dawce 30 mg (pacjenci z jednym lub więcej czynnikami klinicznym wpływającym na zwiększenie ekspozycji, patrz tabela 1) na antagonistę witaminy K, przy jednoczesnym stosowaniu odpowiedniej dawki antagonisty witaminy K (patrz tabela 2, punkt 4.2).

Ryzyko krwotoku

Edoksaban zwiększa ryzyko krwawienia i może powodować ciężkie, potencjalnie śmiertelne krwawienie. Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia zaleca się ostrożne stosowanie edoksabanu. Należy przerwać stosowanie edoksabanu, jeśli wystąpi ciężki krwotok (patrz punkty 4.8 i 4.9).

W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia edoksabanem w porównaniu z leczeniem antagonistami witaminy K częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego) i niedokrwistość. Dlatego, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne.

U pacjentów z wymienionych poniżej podgrup istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie obserwować tych pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8).

W każdym przypadku wystąpienia niewyjaśnionego spadku stężenia hemoglobiny lub ciśnienia tętniczego krwi należy szukać miejsca krwawienia.

Nie jest możliwe wiarygodne monitorowanie działania przeciwzakrzepowego edoksabanu za pomocą standardowych testów laboratoryjnych.

Nie jest dostępny działający specyficznie środek odwracający działanie przeciwzakrzepowe edoksabanu (patrz punkt 4.9).

Hemodializa nie wpływa w istotny sposób na klirens edoksabanu (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania edoksabanu oraz kwasu acetylosalicylowego u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na potencjalnie wyższe ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Wartość pola pod krzywą (AUC) stężenia w osoczu u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny > 50 - 80 mL/minutę), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 - 50 mL/minutę) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny < 30 mL/minutę, pacjent nie poddawany dializie) zaburzeniami czynności nerek była większa o odpowiednio 32%, 74% oraz 72%, w porównaniu do pacjentów z normalną czynnością nerek (patrz punkt 4.2, informacje o zmniejszeniu dawki).

Nie zaleca się stosowania produktu Edoflusio u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub pacjentów dializowanych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Czynność nerek u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków

W porównaniu do dobrze kontrolowanych pacjentów przyjmujących warfarynę, w grupie pacjentów otrzymujących edoksaban obserwowano tendencję do zmniejszania się skuteczności wraz ze wzrostem klirensu kreatyniny (dane z badania ENGAGE AF-TIMI 48 oraz dodatkowe dane z badań E314 i ETNA-AF, patrz punkt 5.1).

Edoksaban u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim klirensiem kreatyniny, powinien być stosowany wyłącznie po starannej ocenie indywidualnego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwawienia.

Ocena czynności nerek: należy kontrolować klirens kreatyniny u wszystkich pacjentów na początku leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania edoksabanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania edoksabanu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych (AlAT/AspAT > 2 x GGN) lub bilirubiną całkowitą $\geq 1,5$ x GGN byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania edoksabanu w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 oraz 5.2). Przed rozpoczęciem stosowania edoksabanu należy przeprowadzić badania oceniające czynność wątroby.

Zaleca się okresowe kontrolowanie czynności wątroby u pacjentów stosujących edoksaban przez okres dłuższy niż 1 rok.

Przerwanie stosowania przed zabiegiem chirurgicznym i innymi zabiegami

Jeśli leczenie przeciwzakrzepowe musi być przerwane w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia związanego z zabiegiem chirurgicznym lub innymi zabiegami, należy jak najszybciej przerwać stosowanie edoksabanu. Wskazane jest, aby był to okres przynajmniej 24 godzin przed zabiegiem.

Podczas podejmowania decyzji o opóźnieniu zabiegu do momentu upływu 24 godzin od przyjęcia ostatniej dawki edoksabanu należy ocenić zwiększone ryzyko krwawienia wobec konieczności pilnego

przeprowadzenia zabiegu. Należy wznowić stosowanie edoksabanu po zakończeniu zabiegu chirurgicznego lub innego zabiegu po uzyskaniu odpowiedniej hemostazy, mając na uwadze, że rozpoczęcie działania przeciwzakrzepowego edoksabanu następuje po 1 - 2 godzinach. Jeśli doustne produkty lecznicze nie mogą być podane w trakcie lub po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, należy rozważyć pozajelitowe podanie leku przeciwzakrzepowego, a następnie zmianę leczenia na edoksaban podawany doustnie raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę może zwiększyć ryzyko krwawienia. Dotyczy to kwasu acetylosalicylowego, inhibitorów receptora płytkowego P2Y₁₂, innych leków przeciwzakrzepowych, leczenia fibrynolitycznego, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz stosowanych długotrwale niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (patrz punkt 4.5).

Sztuczne zastawki serca oraz umiarkowane do ciężkiego zwężenie zastawki mitralnej

Edoksaban nie był badany u pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca, u pacjentów w okresie 3 miesięcy od wszczepienia biologicznej zastawki serca, z migotaniem przedsionków lub bez migotania oraz u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zwężeniem zastawki mitralnej. Dlatego nie zaleca się stosowania edoksabanu w tych grupach pacjentów.

Niestabilni hemodynamicznie pacjenci z zatorowością płucną oraz pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej

Edoksaban nie jest zalecany jako leczenie alternatywne dla heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są niestabilni hemodynamicznie lub u których ma zostać przeprowadzone leczenie trombolityczne lub embolektomia płucna, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności edoksabanu w tych przypadkach klinicznych.

Pacjenci z czynnym nowotworem

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności edoksabanu w leczeniu i (lub) zapobieganiu ŻChZZ u pacjentów z czynnym nowotworem.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak edoksaban, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których zdiagnozowano zespół antyfosfolipidowy. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami dodatnimi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Laboratoryjne wskaźniki krzepnięcia

Pomimo że leczenie edoksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania, działanie przeciwzakrzepowe może być ocenione za pomocą skalibrowanego, ilościowego testu anty-Xa, co może ułatwić decyzję kliniczną w pewnych sytuacjach np. przedawkowania, czy ratującego życie zabiegu chirurgicznego (patrz również punkt 5.2).

Edoksaban w wyniku hamowania czynnika Xa wydłuża czas krzepnięcia w standardowych testach, takich jak czas protrombinowy (PT), INR oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Zmiany wyników badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, były jednak małe i wykazywały wysoką zmienność, a przez to nie mogą być stosowane do monitorowania działania przeciwzakrzepowego edoksabanu.

Edoflusio zawiera laktozę

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Edoflusio zawiera sól

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Edoksaban jest wchłaniany głównie w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Dlatego produkty lecznicze lub choroby wpływające na nasilenie opróżniania żołądka oraz perystaltykę jelit mogą wpływać na zmniejszenie uwalniania i wchłaniania edoksabanu.

Inhibitory P-gp

Edoksaban jest substratem transportera efluksowego -pompy lekowej P-gp. W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne stosowanie edoksabanu z inhibitorami P-gp: cyklosporyną, dronedaronem, erytromycyną, ketokonazolem, chinidyną lub werapamilem powodowało zwiększenie stężenia edoksabanu w osoczu.

Jednoczesne stosowanie edoksabanu z cyklosporyną, dronedaronem, erytromycyną lub ketokonazolem wymaga zmniejszenia dawki do 30 mg raz na dobę. W oparciu o dane kliniczne, jednoczesne stosowanie edoksabanu z chinidyną, werapamilem lub amiodaronem nie wymaga zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania edoksabanu z innymi inhibitorami P-gp, w tym inhibitorami proteazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV).

Edoksaban musi być podawany raz na dobę w dawce 30 mg w przypadku jednoczesnego stosowania z następującymi inhibitorami P-gp:

- *Cyklosporyna*: Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 500 mg cyklosporyny z pojedynczą dawką 60 mg edoksabanu powodowało zwiększenie wartości AUC oraz maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) edoksabanu o odpowiednio 73% i 74%.
- *Dronedaron*: Podawanie dronedaronu dwa razy na dobę w dawce 400 mg przez okres 7 dni oraz pojedynczej dawki 60 mg edoksabanu 5. dnia powodowało zwiększenie wartości AUC oraz C_{max} edoksabanu o odpowiednio 85% i 46%.
- *Erytromycyna*: Podawanie erytromycyny cztery razy na dobę w dawce 500 mg przez okres 8 dni oraz pojedynczej dawki 60 mg edoksabanu 7. dnia powodowało zwiększenie wartości AUC oraz C_{max} edoksabanu o odpowiednio 85% i 68%.
- *Ketokonazol*: Podawanie ketokonazolu raz na dobę w dawce 400 mg przez okres 7 dni oraz pojedynczej dawki 60 mg edoksabanu 4. dnia powodowało zwiększenie wartości AUC oraz C_{max} edoksabanu o odpowiednio 87% i 89%.

Edoksaban w dawce 60 mg podawany raz na dobę jest zalecany do jednoczesnego stosowania z następującymi inhibitorami P-gp:

- *Chinidyna*: Podawanie chinidyny raz na dobę w dawce 300 mg 1. i 4. dnia oraz trzy razy na dobę 2. i 3. dnia oraz pojedynczej dawki 60 mg edoksabanu 3. dnia powodowało zwiększenie wartości AUC w ciągu 24 h oraz C_{max} edoksabanu o odpowiednio 77% i 85%.
- *Werapamil*: Podawanie werapamilu raz na dobę w dawce 240 mg przez 11 dni oraz pojedynczej dawki 60 mg edoksabanu 10. dnia powodowało zwiększenie wartości AUC oraz C_{max} o około 53%.
- *Amiodaron*: Podawanie amiodaronu raz na dobę w dawce 400 mg oraz edoksabanu w dawce 60 mg raz na dobę powodowało zwiększenie wartości AUC o 40% oraz C_{max} o 66%. Wyniki te uznano za nieistotne klinicznie. W badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 w grupie pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania były podobne u pacjentów stosujących jednocześnie amiodaron, jak i nie stosujących amiodaronu.
- *Klarytromycyna*: Podawanie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) przez 10 dni oraz pojedynczej dawki 60 mg edoksabanu w 9. dniu powodowało zwiększenie wartości AUC i C_{max}

edoksabanu odpowiednio o około 53% i 27%.

Induktory P-gp

Zastosowanie edoksabanu jednocześnie z induktorem P-gp, ryfampicyną, prowadziło do zmniejszenia średniego AUC edoksabanu oraz skrócenia okresu półtrwania, czemu mogło towarzyszyć zmniejszenie jego działania farmakodynamicznego. Jednoczesne stosowanie edoksabanu z innymi induktorami P-gp (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca) może także prowadzić do zmniejszenia stężenia edoksabanu w osoczu krwi. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania edoksabanu oraz induktorów P-gp.

Substraty P-gp

Digoksyna

Podawanie edoksabanu raz na dobę w dawce 60 mg w dniach 1 - 14 z jednoczesnym podawaniem wielokrotnych dawek digoksyny dwa razy na dobę w dawce 0,25 mg (dzień 8 i 9) oraz raz na dobę w dawce 0,25 mg (dni 10 - 14) powodowało zwiększenie C_{max} edoksabanu o 17%, bez wyraźnego wpływu na wartość AUC lub klirens nerkowy w stanie stacjonarnym. Dokonano również oceny wpływu edoksabanu na farmakokinetykę digoksyny. C_{max} digoksyny zwiększyło się o około 28%, wartość AUC o 7%. Wyniki te uznano za nieistotne klinicznie. Jednoczesne stosowanie edoksabanu z digoksyną nie wymaga zmiany dawki.

Leki przeciwzakrzepowe, przeciwplatekcyjne, NLPZ i SSRI lub SNRI

Leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie edoksabanu z innymi lekami przeciwzakrzepowymi jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.3).

Kwas acetylosalicylowy

Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (100 mg lub 325 mg) oraz edoksabanu wydłuża czas krwawienia w porównaniu do stosowania tych produktów leczniczych osobno. Jednoczesne stosowanie wysokich dawek kwasu acetylosalicylowego (325 mg) zwiększa C_{max} w stanie stacjonarnym oraz wartości AUC edoksabanu o odpowiednio 35% i 32%. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wysokich dawek kwasu acetylosalicylowego (325 mg) oraz edoksabanu przez dłuższy czas. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawkach większych niż 100 mg powinno odbywać się wyłącznie pod kontrolą lekarską.

Podczas badań klinicznych, jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (mała dawka ≤ 100 mg na dobę), innych leków przeciwplatekcyjnych oraz pochodnych tienopirydyny było dozwolone i prowadziło do około dwukrotnego zwiększenia częstości występowania ciężkich krwawień w porównaniu do braku stosowania wymienionych leków, jednak podobne zwiększenie częstości obserwowano zarówno w grupie otrzymującej edoksaban, jak i w grupie otrzymującej warfarynę (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (≤ 100 mg) nie wpływało na maksymalną oraz całkowitą ekspozycję na edoksaban po podaniu pojedynczym lub w stanie stacjonarnym. Edoksaban może być stosowany jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (≤ 100 mg na dobę).

Leki przeciwplatekcyjne

W badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 jednoczesne stosowanie pochodnych tienopirydyny (np. kłopidogrelu) w monoterapii było dozwolone i prowadziło do zwiększenia częstości występowania istotnych klinicznie krwawień, jednak ryzyko wystąpienia tych krwawień było niższe w grupie otrzymującej edoksaban, w porównaniu do grupy otrzymującej warfarynę (patrz punkt 4.4).

Doświadczenia dotyczące jednoczesnego stosowania edoksabanu oraz podwójnego leczenia przeciwplatekcyjnego lub leków fibrynolitycznych są bardzo ograniczone.

NLPZ

Jednoczesne stosowanie naproksenu oraz edoksabanu wydłużało czas krwawienia w porównaniu do

stosowania tych produktów leczniczych osobno. Naproksen nie wywierał wpływu na C_{max} oraz wartość AUC edoksabanu. Podczas badań klinicznych, jednoczesne stosowanie NLPZ powodowało zwiększenie częstości występowania istotnych klinicznie krwawień. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania NLPZ oraz edoksabanu przez dłuższy czas.

SSRI lub SNRI

Podobnie jak podczas stosowania innych leków przeciwzakrzepowych, u pacjentów może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia podczas jednoczesnego stosowania z SSRI lub SNRI, ze względu na stwierdzony ich wpływ na płytki krwi (patrz punkt 4.4).

Wpływ edoksabanu na inne produkty lecznicze

Edoksaban zwiększał C_{max} jednocześnie podawanej digoksyny o 28%, jednak nie wpływał na wartość AUC. Edoksaban nie wywierał wpływu na C_{max} i wartość AUC chinidyny.

Edoksaban zmniejszał C_{max} oraz wartość AUC jednocześnie podawanego werapamilu o odpowiednio 14% i 16%.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia edoksabanem.

Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności edoksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i dowodami wskazującymi, że edoksaban przenika przez łożysko, produkt Edoflusio jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności edoksabanu u kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że edoksaban przenika do mleka ludzkiego. Z tego względu produkt Edoflusio jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu.

Płodność

Nie przeprowadzono specyficznych badań edoksabanu u ludzi, mających na celu ocenę wpływu na płodność. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano takiego wpływu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Edoflusio nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa edoksabanu ustalono w oparciu o dwa badania III fazy (21 105 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz 8 292 pacjentów z ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna)), a także na doświadczeniu ze stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z leczeniem edoksabanem to: krwawienie z nosa (7,7%), krwimocz (6,9%) i niedokrwistość (5,3%).

Krwawienie może wystąpić w dowolnym miejscu. Krwawienie może być ciężkie a nawet prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 3 przedstawia listę działań niepożądanych w dwóch głównych badaniach III fazy w grupie pacjentów z ŻChZZ oraz z niezastawkowym migotaniem przedsionków, zestawionych dla obydwu wskazań, a także działań niepożądanych zaobserwowanych po wprowadzeniu edoksabanu do obrotu. Działania niepożądane zostały podzielone zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC) MedDRA oraz częstością występowania, z użyciem poniższej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Działania niepożądane w niezastawkowym migotaniu przedsionków i ŻChZZ

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Obrzęk alergiczny	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Często
Ból głowy	Często
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często
Krwotok podpajęczynówkowy	Rzadko
Zaburzenia oka	
Krwotok spojówkowy/twardówkowy	Niezbyt często
Krwotok wewnątrzgałkowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Krwotok do worka osierdziowego	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
Inne krwotoki	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Krwawienie z nosa	Często
Krwioplucie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Ból brzucha	Często
Krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	Często
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	Często
Krwotok w jamie ustnej/gardle	Często
Nudności	Często

Krwotok zaotrzewnowy	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Często
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	Często
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok do tkanek miękkich w obrębie skóry	Często
Wysypka	Często
Świąd	Często
Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwawienie domięśniowe (bez zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych)	Rzadko
Krwotok wewnątrzstawowy	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Krwiomocz makroskopowy/ krwawienie z cewki moczowej	Często
Nefropatia związana z antykoagulantami	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Krwotok z pochwy ¹	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu nakłucia	Często
Badania diagnostyczne	
Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok w miejscu zabiegu chirurgicznego	Niezbyt często
Krwotok podtwardówkowy	Rzadko
Krwotok związany z przeprowadzanym zabiegiem	Rzadko

¹ Częstość występowania została obliczona w grupie kobiet biorących udział w badaniach klinicznych. Krwawienie z pochwy zgłaszano często u kobiet w wieku poniżej 50 lat, podczas gdy u kobiet w wieku powyżej 50 lat występowało niezbyt często.

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedokrwistość pokrwotoczna

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie edoksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz nasilenie (w tym możliwość zgonu) będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości (patrz punkt 4.9). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia edoksabanem w porównaniu z leczeniem antagonistami witaminy K częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego) i niedokrwistość. W związku z tym, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne do wykrywania krwawień utajonych, jeśli zostanie to uznane za właściwe. W niektórych grupach pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują inne produkty wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4). Krwawienie menstruacyjne może być bardziej nasilone i (lub) dłuższe.

Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. Dla edoksabanu zgłaszano znane wtórne powikłania obfitego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji lub nefropatii związanej z antykoagulantami. Dlatego oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowane są leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania edoksabanu oceniono w dwóch badaniach III fazy (Hokusai VTE PEDIATRICS oraz ENNOBLE-ATE) prowadzonych wśród dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat z ŻChZZ (286 pacjentów, 145 pacjentów leczonych edoksabanem) i chorobami serca zagrożonych wystąpieniem zdarzeń zakrzepowych (167 pacjentów, 109 pacjentów leczonych edoksabanem).

Ogółem profil bezpieczeństwa u dzieci był podobny do profilu populacji pacjentów dorosłych (patrz tabela 3). Łącznie u 16,6% pacjentów z ŻChZZ w populacji dzieci i młodzieży leczonych edoksabanem wystąpiły działania niepożądane.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie edoksabanu może prowadzić do krwotoku. Doświadczenie w zakresie przypadków przedawkowania jest bardzo ograniczone.

Nie ma specyficznego antidotum, które znosiłoby farmakodynamiczne działanie edoksabanu.

W przypadku przedawkowania edoksabanu można rozważyć wczesne podanie węgla aktywowanego w celu zmniejszenia wchłaniania. To zalecenie oparte jest na standardowych schematach postępowania w przedawkowaniu produktów leczniczych oraz danych dotyczących podobnych substancji, ponieważ program badań klinicznych edoksabanu nie obejmował badania wpływu podania węgla aktywowanego na zmniejszenie wchłaniania edoksabanu.

Postępowanie w przypadku krwawienia

W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego edoksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki edoksabanu lub należy przerwać leczenie, w zależności od sytuacji klinicznej. Okres półtrwania edoksabanu wynosi około 10 do 14 godzin (patrz punkt 5.2).

Postępowanie należy dostosować indywidualnie z uwzględnieniem stopnia obfitości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia, podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.

W przypadku zagrażających życiu krwawień, których opanowanie nie jest możliwe za pomocą środków, takich jak przetoczenie krwi lub hemostaza, podanie koncentratu 4 czynników zespołu protrombiny (PCC) w dawce 50 j.m./kg masy ciała pozwala na zniesienie działania edoksabanu w

ciągu 30 minut od zakończenia infuzji.

Można również rozważyć podanie rekombinowanego czynnika VIIa (r-FVIIa). Jednakże, doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów u pacjentów przyjmujących edoksaban jest ograniczone.

W przypadku wystąpienia dużych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczepku lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi.

Nie jest spodziewane, aby siarczan protaminy i witamina K wpływały na działanie przeciwzakrzepowe edoksabanu.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania leków hamujących fibrynolizę (kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy) u pacjentów przyjmujących edoksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leków przeciwkrwotocznych o działaniu ogólnym (desmopresyna, aprotynina) u pacjentów przyjmujących edoksaban. Ze względu na wysokie wiązanie z białkami osocza nie oczekuje się, aby edoksaban podlegał dializie.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa; kod ATC: B01AF03.

Mechanizm działania

Edoksaban jest wysoce selektywnym, bezpośrednim i odwracalnym inhibitorem czynnika Xa, proteazy serynowej umiejscowionej na końcu wspólnego szlaku kaskady krzepnięcia. Edoksaban hamuje aktywność wolnego czynnika Xa oraz protrombinazy. Hamowanie aktywności czynnika Xa w kaskadzie krzepnięcia zmniejsza ilość powstającej trombiny, wydłuża czas krzepnięcia oraz zmniejsza ryzyko powstawania zakrzepów.

Działanie farmakodynamiczne

Edoksaban charakteryzuje się szybkim początkiem działania farmakodynamicznego, następującym w ciągu 1 - 2 godzin, co odpowiada maksymalnej ekspozycji na edoksaban w osoczu (C_{max}). Działanie farmakodynamiczne mierzone za pomocą testu anty - Xa jest przewidywalne i skorelowane z dawką i stężeniem edoksabanu. W wyniku hamowania aktywności czynnika Xa, edoksaban wydłuża również czas krzepnięcia w standardowych testach, takich jak czas protrombinowy (PT) oraz czas częściowej trombotoplastyny po aktywacji (APTT). Przy dawkach terapeutycznych należy spodziewać się zmian w wynikach tych testów krzepnięcia, jednak zmiany te są niewielkie, podlegają dużej zmienności i nie są przydatne w monitorowaniu działania przeciwzakrzepowego edoksabanu.

Wpływ na markery krzepnięcia podczas zmiany leczenia z rywaroksabanu, dabigatranu lub apibaksanu na edoksaban

W klinicznych badaniach farmakologicznych, zdrowym ochotnikom podawano 20 mg rywaroksabanu raz na dobę, 150 mg dabigatranu dwa razy na dobę lub 5 mg apiksabanu dwa razy na dobę, a następnie 4. dnia pojedynczą dawkę 60 mg edoksabanu. Zmierzono wpływ na PT oraz inne biomarkery krzepnięcia (np. anty-Xa, APTT). Po zmianie leczenia na edoksaban 4. dnia, wartość PT była taka sama, jak 3. dnia dla rywaroksabanu i apiksabanu. W przypadku podania edoksabanu po wcześniejszym leczeniu dabigatranem obserwowano wydłużenie APTT niż w przypadku leczenia wyłącznie edoksabanem. Uważa się, że odpowiedzialne jest za to utrzymujące się działanie (efekt) poprzedniego leczenia, jednak nie ma to wpływu na wydłużenie czasu krwawienia.

W oparciu o powyższe dane, podczas zmiany leczenia przeciwzakrzepowego na edoksaban, pierwsza dawka edoksabanu może być podana w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki poprzedniego leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka udaru i zatorowości systemowej

Program badań klinicznych edoksabanu w leczeniu migotania przedsionków miał na celu potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dwóch wielkości dawek edoksabanu w porównaniu z warfaryną w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, oraz umiarkowanym do wysokiego ryzykiem udaru i systemowych zdarzeń zatorowych.

W głównym badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 (oparte na metodzie *event-driven* wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie maskowane, prowadzone w grupach równoległych badanie kliniczne III fazy) 21 105 pacjentów ze średnim wynikiem oceny w skali uwzględniającej występowanie zastoinowej niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego, wieku ≥ 75 lat, cukrzycy i udaru (CHADS₂) równym 2,8, zrandomizowano do grupy otrzymującej 30 mg edoksabanu raz na dobę, 60 mg edoksabanu raz na dobę lub warfarynę. W obydwu grupach otrzymujących edoksaban dawka leku została zmniejszona o połowę, jeśli wystąpił jeden lub więcej spośród następujących czynników klinicznych: umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 50 mL/minutę), mała masa ciała (≤ 60 kg) lub jednoczesne stosowanie wybranych inhibitorów P-gp (werapamil, chinidyna, dronedaron).

Pierwszorzędowy końcowy punkt obejmował udar i systemowe zdarzenie zatorowe. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały: złożony punkt końcowy obejmujący udar, systemowe zdarzenie zatorowe oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (złożony punkt końcowy obejmujący zawał mięśnia sercowego (ZMS) niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem, systemowe zdarzenie zatorowe niezakończone zgonem oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z powodu krwawienia) oraz złożony punkt końcowy obejmujący udar, systemowe zdarzenie zatorowe oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Mediana ekspozycji na produkt leczniczy w badaniu dla obydwu dawek edoksabanu, 60 mg i 30 mg, wynosiła 2,5 roku. Mediana ekspozycji na lek w okresie obserwacji dla obydwu dawek edoksabanu, 60 mg i 30 mg, wynosiła 2,8 roku. Mediana ekspozycji w pacjento-latach wynosiła odpowiednio 15 471 oraz 15 840 dla dawek 60 mg i 30 mg, natomiast mediana ekspozycji w pacjento-latach w okresie obserwacji wynosiła odpowiednio 19 191 oraz 19 216 dla dawek 60 mg i 30 mg.

W grupie pacjentów otrzymujących warfarynę, mediana czasu, w którym stężenie leku znajdowało się w zakresie terapeutycznym (ang. *time in therapeutic range*, TTR) (INR od 2,0 do 3,0) wynosiła 68,4%.

Celem głównej analizy skuteczności było wykazanie nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*) edoksabanu wobec warfaryny pod względem pierwszego udaru lub systemowego zdarzenia zatorowego, które wystąpiły podczas leczenia lub w ciągu 3 dni od przyjęcia ostatniej dawki w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem leczenia (ang. *modified intention to treat*, mITT). Edoksaban w dawce 60 mg wykazywał nie mniejszą skuteczność (*non-inferiority*) od warfaryny pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności, udaru lub systemowego zdarzenia zatorowego (górna granica 97,5% CI współczynnika ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) była poniżej określonej przed rozpoczęciem badania granicy nie mniejszej skuteczności 1,38) (Tabela 4).

Tabela 4: Udary i systemowe zdarzenia zatorowe w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 populacja mITT, w trakcie badania

Pierwszorzędowy punkt końcowy	Edoksaban 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) (N = 7 012)	Warfaryna (N = 7 012)
Pierwszy udar/systemowe zdarzenie zatorowe ^a		
n	182	232

Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63, 0,99)	
wartość p dla <i>non-inferiority</i>	<0,0001	
Pierwszy udar niedokrwienny		
n	135	144
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75, 1,19)	
Pierwszy udar krwotoczny		
n	40	76
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36, 0,78)	
Pierwsze systemowe zdarzenie zatorowe		
n (%/rok) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26, 1,50)	

Oznaczenia: HR = ang. *hazard ratio*, współczynnik ryzyka wobec warfaryny, CI = przedział ufności, n = liczba zdarzeń, N = liczba pacjentów w populacji mITT.

^a Pojedynczy pacjent może być ujęty w kilku wierszach tabeli.

^b Częstość występowania zdarzeń (%/rok) jest obliczana jako liczba zdarzeń/ekspozycja w pacjentolatach.

^c Dwustronna wartość p opiera się na granicy nie mniejszej skuteczności równej 1,38.

W całym okresie badania, w populacji ITT (analiza przeprowadzona w celu wykazania wyższości - *superiority*), potwierdzony udar lub systemowe zdarzenie zatorowe wystąpiły u 296 pacjentów w grupie otrzymującej 60 mg edoksabanu (1,57% rocznie) oraz u 337 pacjentów otrzymujących warfarynę (1,80% rocznie). W porównaniu do pacjentów otrzymujących warfarynę, współczynnik ryzyka w grupie pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu wynosił 0,87 (CI 99%: 0,71, 1,07, p = 0,08 dla wyższości).

Analiza podgrup w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 wykazała, że u pacjentów w grupie 60 mg, których dawka została zmniejszona do 30 mg (masa ciała ≤ 60 kg, umiarkowane zaburzenie czynności nerek lub jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp), częstość występowania zdarzeń wynosiła 2,29% rocznie dla pierwszorzędnego punktu końcowego, w porównaniu do 2,66% rocznie u analogicznych pacjentów z grupy warfaryny [HR (95% CI): 0,86 (0,66, 1,13)].

Wyniki oceny skuteczności w głównych podgrupach określonych przed rozpoczęciem badania (ze zmniejszeniem dawki w razie potrzeby), uwzględniające wiek, masę ciała, płeć, czynność nerek, przebyte wcześniej udar lub przemijający napad niedokrwienny, cukrzycę oraz stosowanie inhibitorów P-gp były generalnie spójne pod względem pierwszorzędných wyników oceny skuteczności całej populacji objętej badaniem.

Współczynnik ryzyka (edoksaban w dawce 60 mg wobec warfaryny) dla pierwszorzędnego punktu końcowego w jednostkach o najkrótszym średnim czasie utrzymania wartości INR w zakresie terapeutycznym, wynosił dla warfaryny 0,73 - 0,80 dla 3 najniższych kwartyli (INR w docelowym zakresie ≤ 57,7% do ≤ 73,9%). Współczynnik ryzyka wynosił 1,07 w jednostkach z najlepszą kontrolą podczas leczenia warfaryną (4. kwartył z > 73,9% wartości INR w zakresie terapeutycznym).

Obserwowano istotną statystycznie interakcję zależność między działaniem edoksabanu wobec warfaryny w odniesieniu do głównego punktu końcowego badania (udar/systemowe zdarzenie zatorowe) a czynnością nerek (wartość p 0,0042, populacja mITT w całkowitym okresie badania).

W tabeli 5 przedstawiono liczbę udarów niedokrwiennych/systemowych zdarzeń zatorowych, w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48. W obydwu grupach częstość występowania zdarzeń zmniejszała się wraz ze wzrostem klirensu kreatyniny.

Tabela 5 Liczba udarów niedokrwiennych/systemowych zdarzeń zatorowych w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48, zestaw analiz dla populacji mITT w całym okresie badania

Podgrupa według klirensu kreatyniny (mL/minutę)	Edoksaban 60 mg (N = 7 012)			Warfaryna (N = 7 012)			HR (95% CI)
	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	
≥ 30 do ≤ 50	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
> 50 do ≤ 70	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
> 70 do ≤ 90	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
> 90 do ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
> 110 do ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Oznaczenia: N = liczba pacjentów w populacji mITT w całym okresie badania, n = liczba pacjentów w podgrupie, HR = współczynnik ryzyka wobec warfaryny, CI = przedział ufności.

*HR nie został obliczony, jeśli liczba zdarzeń w podgrupie była mniejsza niż 5.

W poszczególnych podgrupach wyodrębnionych na podstawie czynności nerek wyniki oceny skuteczności dla drugorzędowego punktu końcowego były spójne z wynikami dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

Badanie wyższości zostało przeprowadzone w całym okresie trwania badania zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Udar oraz systemowe zdarzenia zatorowe występowały rzadziej w grupie pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu, niż w grupie pacjentów otrzymujących warfarynę (odpowiednio 1,57% wobec 1,80% rocznie) [HR = 0,87, (99% CI: 0,71, 1,07, p = 0,0807 dla wyższości)].

Współczynnik ryzyka (99% CI) dla określonych przed rozpoczęciem badania złożonych punktów końcowych, pozwalających na porównanie grupy pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu i pacjentów otrzymujących warfarynę, wynosił odpowiednio dla udaru, systemowych zdarzeń zatorowych oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych 0,87 (0,76, 0,99), poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego 0,89 (0,78, 1,00) oraz 0,90 (0,80, 1,01) dla udaru, systemowych zdarzeń zatorowych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Śmiertelność całkowita (potwierdzone zgony) w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 wynosiła 769 przypadków (3,99% rocznie) w grupie pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu (30 mg po zmniejszeniu dawki) w porównaniu do 836 przypadków (4,35% rocznie) w grupie pacjentów otrzymujących warfarynę [HR (95% CI): 0,91 (0,83, 1,01)].

Śmiertelność całkowita (potwierdzone zgony) w podgrupach wyodrębnionych na podstawie czynności nerek (edoksaban wobec warfaryny): klirens kreatyniny 30 do ≤ 50 mL/minutę [HR (95% CI): 0,81 (0,68, 0,97)]; klirens kreatyniny > 50 do < 80 mL/minutę [HR (95% CI): 0,87 (0,75, 1,02)]; klirens kreatyniny ≥ 80 mL/minutę [HR (95% CI): 1,15 (0,95, 1,40)].

Stosowanie edoksabanu w dawce 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki), w porównaniu do warfaryny, było związane z mniejszym współczynnikiem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [HR (95% CI): 0,86 (0,77, 0,97)].

Potwierdzone dane dotyczące skuteczności w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w podgrupach wyodrębnionych na podstawie czynności nerek (edoksaban wobec warfaryny): klirens kreatyniny 30 do ≤ 50 mL/minutę [HR (95% CI): 0,80 (0,65, 0,99)]; klirens kreatyniny > 50 do < 80 mL/minutę [HR (95% CI): 0,75 (0,62, 0,90)]; klirens kreatyniny ≥ 80

mL/minutę [HR (95% CI): 1,16 (0,92, 1,46)].

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo stosowania było duże krwawienie.

Obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 60 mg w porównaniu z warfaryną, pod względem dużych krwawień (odpowiednio 2,75% i 3,43% rocznie) [HR (95% CI): 0,80 (0,71, 0,91); $p = 0,0009$], krwotoku śródczaszkowego (odpowiednio 0,39% i 0,85% rocznie) [HR (95% CI): 0,47 (0,34, 0,63); $p < 0,0001$], oraz innych rodzajów krwawień (Tabela 6).

Obserwowano również istotne zmniejszenie występowania śmiertelnych krwawień w grupie pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu w porównaniu do pacjentów otrzymujących warfarynę (odpowiednio 0,21% i 0,38%) [HR (95% CI): 0,55 (0,36, 0,84); $p = 0,0059$ dla wyższości], spowodowane głównie zmniejszeniem występowania krwawień śródczaszkowych zakończonych zgonem [HR (95% CI): 0,58 (0,35, 0,95); $p = 0,0312$].

Tabela 6: Przypadki krwawień w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 - Analiza bezpieczeństwa w trakcie leczenia

	Edoksaban 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) (N = 7 012)	Warfaryna (N = 7 012)
Duże krwawienie		
n	418	524
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^a	2,75	3,43
HR (95% CI)	0,80 (0,71, 0,91)	
wartość p	0,0009	
Krwawienie śródczaszkowe^b		
n	61	132
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^a	0,39	0,85
HR (95% CI)	0,47 (0,34, 0,63)	
Krwawienie zakończone zgonem		
n	32	59
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^a	0,21	0,38
HR (95% CI)	0,55 (0,36, 0,84)	
Istotne klinicznie krwawienie inne niż duże krwawienie		
n	1 214	1 396
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^a	8,67	10,15
HR (95% CI)	0,86 (0,80, 0,93)	
Jakiegokolwiek potwierdzone krwawienie^c		
n	1 865	2 114
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^a	14,15	16,40
HR (95% CI)	0,87 (0,82, 0,92)	

Oznaczenia: HR = współczynnik ryzyka wobec warfaryny, CI = przedział ufności, n = liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, N = liczba pacjentów w populacji objętej analizą bezpieczeństwa

^a Częstość występowania zdarzeń (%/rok) jest obliczana jako liczba zdarzeń/ekspozycja w pacjentolatach.

^b Krwotok śródczaszkowy obejmuje pierwotny udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwotok nad-/podtwardówkowy oraz udar niedokrwienny z konwersją na duży udar krwotoczny. Wszystkie przypadki krwotoku śródczaszkowego zgłoszone za pomocą elektronicznej karty obserwacji klinicznej (eCRF) potwierdzonego krwawienia mózgowo-naczyniowego oraz krwawienia innego niż krwawienie śródczaszkowe potwierdzone przez orzecznika zostały wliczone do sumy przypadków krwawienia śródczaszkowego.

^c Jakiegokolwiek potwierdzone krwawienie obejmuje krwawienie uznane przez orzecznika za jawne klinicznie.

Uwaga: Pacjent może znajdować się w kilku podkategoriach, jeśli wystąpiło u niego zdarzenie z tych kategorii. W analizie zostało uwzględnione pierwsze zdarzenie z każdej kategorii.

W Tabelach 7,8 i 9 przedstawiono liczbę dużych, zakończonych zgonem oraz śródczaszkowych krwawień, w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48. W obydwu grupach częstość występowania zdarzeń zmniejszała się wraz ze wzrostem klirensu kreatyniny.

Tabela 7: Liczba zdarzeń dużych krwawień w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezpieczeństwa w trakcie leczenia^a

Podgrupa według klirensu kreatyniny (mL/minutę)	Edoksaban 60 mg (N = 7 012)			Warfaryna (N = 7 012)			HR (95% CI)
	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	
≥ 30 do ≤ 50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
> 50 do ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
> 70 do ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72, 1,21)
> 90 do ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34, 0,84)
> 110 do ≤ 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)

Tabela 8: Liczba zdarzeń śmiertelnych krwawień w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezpieczeństwa w trakcie leczenia^a

Podgrupa według klirensu kreatyniny (mL/minutę)	Edoksaban 60 mg (N = 7 012)			Warfaryna (N = 7 012)			HR (95% CI)
	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	
≥ 30 do ≤ 50	1 302	9	0,36	1 305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
> 50 do ≤ 70	2 093	8	0,18	2 106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
> 70 do ≤ 90	1 661	10	0,26	1 703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
> 90 do ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	-- *
> 110 do ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	-- *
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	-- *

Tabela 9: Liczba zdarzeń krwawień śródczaszkowych w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezpieczeństwa w trakcie leczenia^a

Podgrupa według klirensu kreatyniny (mL/minutę)	Edoksaban 60 mg (N = 7 012)			Warfaryna (N = 7 012)			HR (95% CI)
	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	
≥ 30 do ≤ 50	1 302	16	0,64	1 305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
> 50 do ≤ 70	2 093	19	0,42	2 106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
> 70 do ≤ 90	1 661	17	0,44	1 703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
> 90 do ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
> 110 do ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Oznaczenia: N = liczba pacjentów w populacji mITT w całkowitym okresie badania, n = liczba pacjentów w podgrupie, HR = współczynnik ryzyka wobec warfaryny, CI = przedział ufności.

*HR nie został obliczony, jeśli liczba zdarzeń w podgrupie była mniejsza niż 5.

^a W trakcie leczenia: Czas od podania pierwszej dawki badanego produktu leczniczego do ostatniej dawki plus 3 dni.

Analiza podgrup w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 wykazała, że u 104 pacjentów (3,05% rocznie) w grupie 60 mg, których dawka została zmniejszona do 30 mg (masa ciała ≤ 60 kg, umiarkowane zaburzenie czynności nerek lub jednocześnie stosowanie inhibitorów P-gp), wystąpiło duże krwawienie, w porównaniu do 166 pacjentów (4,85% rocznie) w grupie pacjentów, u których zmniejszono dawkę warfaryny [HR (95% CI): 0,63 (0,50, 0,81)].

W badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 obserwowano istotną poprawę korzyści klinicznej netto (pierwszy udar, systemowe zdarzenie zatorowe, duże krwawienie, śmiertelność całkowita; populacja mITT, całkowity okres trwania badania) w odniesieniu do edoksabanu [HR (95% CI): 0,89 (0,83, 0,96) p = 0,0024], gdy porównano grupę pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu z grupą otrzymującą warfarynę.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej (ŻChZZ)

Program kliniczny edoksabanu dotyczący żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) został zaprojektowany w celu wykazania skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania edoksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej oraz w profilaktyce nawracającej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej.

W głównym badaniu Hokusai-VTE, 8 292 pacjentów zostało zrandomizowanych do początkowego leczenia heparyną (enoksaparyną lub niefrakcjonowaną heparyną), a następnie edoksabanem w dawce 60 mg raz na dobę lub leczenia porównawczego. W grupie leczenia porównawczego pacjenci otrzymali początkowe leczenie heparyną w połączeniu z warfaryną, w dawkach pozwalających na uzyskanie docelowej wartości INR pomiędzy 2,0 a 3,0. Leczenie kontynuowano wyłącznie warfaryną. Czas trwania leczenia wynosił od 3 do 12 miesięcy, w zależności od oceny przez badacza stanu klinicznego pacjenta.

Większość pacjentów leczonych edoksabanem była rasy kaukaskiej (69,6%) oraz azjatyckiej (21,0%), 3,8% było rasy czarnej, a 5,3% zakwalifikowano do innych ras.

Czas trwania leczenia wynosił przynajmniej 3 miesiące dla 3 718 pacjentów (91,6%) w grupie edoksabanu wobec 3 727 pacjentów (91,4%) w grupie warfaryny, przynajmniej 6 miesięcy dla 3 495 pacjentów (86,1%) w grupie edoksabanu, wobec 3 491 pacjentów (85,6%) w grupie warfaryny oraz 12 miesięcy dla 1 643 pacjentów (40,5%) w grupie edoksabanu wobec 1 659 pacjentów (40,4%) w grupie

warfaryny.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceniającym skuteczność był nawrót objawowej ŻChZZ, określony jako złożony punkt obejmujący nawracającą, objawową zakrzepicę żył głębokich, niezakończoną zgonem objawową zatorowość płucną oraz śmiertelną zatorowość płucną podczas 12-miesięcznego okresu badania.

Drugorzędowe wyniki dotyczące skuteczności obejmowały złożony wynik kliniczny dotyczący nawracającej ŻChZZ oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Edoksaban w dawce 30 mg raz na dobę był stosowany u pacjentów z jednym lub więcej spośród następujących czynników klinicznych: umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 50 mL/minutę), masa ciała ≤ 60 kg, jednoczesne stosowanie określonego inhibitora P-gp.

W badaniu Hokusai-VTE (Tabela 10) wykazano, że edoksaban jest nie mniej skuteczny warfarynie pod względem pierwszorzędownego wyniku oceny skuteczności, nawracającej ŻChZZ, która wystąpiła u 130 spośród 4 118 pacjentów (3,2%) w grupie edoksabanu wobec 146 pacjentów spośród 4 122 (3,5%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,89 (0,70, 1,13); $p < 0,0001$ dla nie mniejszej skuteczności]. W grupie pacjentów otrzymujących warfarynę, mediana czasu, w którym stężenie leku znajdowało się w zakresie terapeutycznym (INR od 2,0 do 3,0) wynosiła 65,6%. Wśród pacjentów z zatorowością płucną (z zakrzepicą żył głębokich lub bez zakrzepicy) u 47 pacjentów (2,8%) w grupie edoksabanu oraz u 65 pacjentów (3,9%) w grupie warfaryny wystąpiła nawracająca ŻChZZ [HR (95% CI): 0,73 (0,50, 1,06)].

Tabela 10: Wyniki oceny skuteczności w badaniu Hokusai-VTE - mITT, całkowity okres leczenia

Pierwszorzędowny punkt końcowy^a	Edoksaban 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) (N = 4 118)	Warfaryna (N = 4 122)	Edoksaban wobec warfaryny HR (95% CI)^b wartość p^c
Wszyscy pacjenci z objawową, nawracającą ŻChZZ ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) wartość $p < 0,0001$ (<i>non-inferiority</i>)
Zatorowość płucna z zakrzepicą żył głębokich lub bez zakrzepicy	73 (1,8)	83 (2,0)	
Zatorowość płucna zakończona zgonem lub zgon, gdy nie można wykluczyć zatorowości płucnej	24 (0,6)	24 (0,6)	
Niezakończona zgonem zatorowość płucna	49 (1,2)	59 (1,4)	
Wyłącznie zakrzepica żył głębokich	57 (1,4)	63 (1,5)	

Oznaczenia: CI = przedział ufności, HR = współczynnik ryzyka wobec warfaryny, n = liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, N = liczba pacjentów w populacji mITT; ŻChZZ = żylna choroba zakrzepowo zatorowa.

^a Pierwszorzędownym punktem końcowym oceniającym skuteczność jest potwierdzona, objawowa, nawracająca ŻChZZ (np. złożony punkt końcowy: zakrzepica żył głębokich, niezakończona zgonem zatorowość płucna oraz śmiertelna zatorowość płucna).

^b Współczynnik ryzyka oraz dwustronny przedział ufności wyznaczono wykorzystując model regresji hazardu proporcjonalnego Coxa, uwzględniający leczenie oraz następujące czynniki stratyfikacji randomizacji jako zmienne towarzyszące: postawioną diagnozę (zatorowość płucna z zakrzepicą żył głębokich lub bez zakrzepicy, wyłącznie zakrzepica żył głębokich), wyjściowe czynniki ryzyka (czynniki tymczasowe, wszystkie pozostałe) oraz konieczność zastosowania 30 mg edoksabanu/edoksabanu placebo w czasie randomizacji (tak/nie).

^c Wartość p dla określonej wcześniej granicy nie mniejszej skuteczności 1,5.

Spośród pacjentów, u których dawka została zmniejszona do 30 mg (głównie pacjenci o małej masie ciała lub z zaburzeniami czynności nerek), nawracająca ŻChZZ wystąpiła u 15 pacjentów (2,1%) w grupie edoksabanu oraz u 22 pacjentów (3,1%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,69 (0,36, 1,34)].

Drugorzędowy, złożony punkt końcowy: nawracająca ŻChZZ oraz zgon z jakiejkolwiek przyczyny wystąpiły u 138 pacjentów (3,4%) w grupie edoksabanu oraz u 158 pacjentów (3,9%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,87 (0,70, 1,10)].

Śmiertelność całkowita (potwierdzone zgony) w badaniu Hokusai-VTE wynosiła 136 przypadków (3,3%) w grupie pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu (30 mg po zmniejszeniu dawki) w porównaniu do 130 przypadków (3,2%) w grupie pacjentów otrzymujących warfarynę.

W określonej przed rozpoczęciem badania analizie podgrupy pacjentów z zatorowością płucną, u 447 pacjentów (30,6%) w grupie edoksabanu oraz u 483 pacjentów (32,2%) w grupie warfaryny zidentyfikowano zatorowość płucną oraz określono wartość N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) na ≥ 500 pg/mL. Pierwszorzędowy wynik oceny skuteczności stwierdzono u 14 pacjentów (3,1%) w grupie edoksabanu oraz u 30 pacjentów (6,2%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,50 (0,26, 0,94)].

Wyniki oceny skuteczności w głównych podgrupach określonych przed rozpoczęciem badania (ze zmniejszeniem dawki w razie konieczności), uwzględniające wiek, masę ciała, płeć oraz czynność nerek były spójne pod względem pierwszorzędowych wyników oceny skuteczności w całej populacji objętej badaniem.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo stosowania było istotne klinicznie krwawienie (duże krwawienie lub istotne klinicznie krwawienie inne niż duże).

Tabela 11 podsumowuje potwierdzone przypadki krwawień z analizy bezpieczeństwa stosowania przeprowadzonej podczas trwania leczenia.

Obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka w grupie otrzymującej edoksaban w porównaniu z warfaryną pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego oceny bezpieczeństwa stosowania, istotnego klinicznie krwawienia, będącego złożeniem dużego krwawienia lub istotnego klinicznie krwawienia innego niż duże, które stwierdzono u 349 pacjentów spośród 4 118 (8,5%) w grupie edoksabanu oraz u 423 pacjentów spośród 4 122 (10,3%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,81 (0,71, 0,94); $p = 0,004$ dla wyższości].

Tabela 11: Przypadki krwawień w badaniu Hokusai-VTE - Analiza bezpieczeństwa w trakcie leczenia^a

	Edoksaban 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) (N = 4 118)	Warfaryna (N = 4 122)
Istotne klinicznie krwawienie (Duże oraz inne niż duże), ^b n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% CI)	0,81 (0,71, 0,94)	
wartość p	0,004 (dla wyższości)	
Duże krwawienia n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% CI)	0,84 (0,59, 1,21)	
Śmiertelne krwotoki śródczaszkowe	0	6 (0,1)
Niezakończone zgonem krwotoki śródczaszkowe	5 (0,1)	12 (0,3)
Istotne klinicznie krwawienie inne niż duże krwawienie		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% CI)	0,80 (0,68, 0,93)	
Wszystkie krwawienia		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
HR (95% CI)	0,82 (0,75, 0,90)	

Oznaczenia: HR = współczynnik ryzyka wobec warfaryny, CI = przedział ufności, n = liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, N = liczba pacjentów w populacji objętej analizą bezpieczeństwa

^a W trakcie leczenia: Czas od podania pierwszej dawki badanego produktu leczniczego do ostatniej dawki plus 3 dni.

^b Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo stosowania: Istotne klinicznie krwawienie (złożenie dużego oraz istotne klinicznie krwawienia innego niż duże).

Analiza podgrup w badaniu Hokusai-VTE wykazała, że u 58 pacjentów (7,9%) z grupy, w której dawka edoksabanu została zmniejszona do 30 mg (masa ciała ≤ 60 kg, umiarkowane zaburzenie czynności nerek lub jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp), wystąpiło duże krwawienie lub istotne klinicznie krwawienie inne niż duże, w porównaniu do 92 pacjentów (12,8%) w grupie pacjentów z grupy warfaryny [HR (95%): 0,62 (0,44, 0,86)].

W badaniu Hokusai-VTE HR (95% CI) korzyść kliniczna netto (nawracająca ŻChZZ, duże krwawienie lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny; populacja mITT, całkowity okres trwania badania) wynosiła 1,00 (0,85, 1,18), gdy edoksaban porównywano z warfaryną.

Profilaktyka udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim klirensiem kreatyniny (klirens kreatyniny > 100 mL/minutę)

Przeprowadzono specjalne randomizowane badanie z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (E314) z udziałem 607 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim klirensiem kreatyniny (klirens kreatyniny > 100 mL/minutę mierzony według wzoru Cockcrofta-Gaulta), którego głównym celem była ocena właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych edoksabanu w dawce 60 mg raz na dobę w porównaniu z dawką 75 mg raz na dobę. Dodatkowo do pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych w badaniu oceniano także kliniczne punkty końcowe w postaci udaru mózgu i krwawienia w 12-miesięcznym okresie leczenia.

Dawka edoksabanu 75 mg raz na dobę w podgrupie z wysokim klirensiem kreatyniny (> 100 mL/minutę) skutkowała zgodnie z przewidywaniami wzrostem ekspozycji o ok. 25% w porównaniu z dawką edoksabanu 60 mg raz na dobę.

Liczba uczestników, u których wystąpił potwierdzony złożony punkt końcowy obejmujący udar mózgu, przemijający napad niedokrwienny i systemowe zdarzenie zatorowe (zdarzenia pozwalające na ocenę skuteczności), była ograniczona i obejmowała 2 epizody udaru mózgu w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 60 mg (0,7%; 95% CI: od 0,1% do 2,4%) i 3 epizody udaru mózgu w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 75 mg (1%; 95% CI: od 0,2% do 2,9%).

Potwierdzone zdarzenia dużych krwawień wystąpiły u 2 (0,7%; 95% CI: od 0,1% do 2,4%) uczestników w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 60 mg w porównaniu z 3 (1,0%; 95% CI: od 0,2% do 2,9%) uczestnikami w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 75 mg. W przypadku 2 dużych krwawień w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 60 mg jedno miało miejsce w krytycznej okolicy/krytycznym narządzie (krwawienie wewnątrzgałkowe), a drugie duże krwawienie było krwawieniem śródmięśniowym. W przypadku 3 dużych krwawień w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 75 mg 2 miały miejsce w krytycznej okolicy/krytycznym narządzie (krwotoki śródmózgowe, 1 prowadzące do zgonu), a 1 wystąpiło w górnym odcinku przewodu pokarmowego (krwawienie zagrażające życiu). Zaobserwowano także 9 (3%) istotnych klinicznie krwawień, innych niż duże, w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 60 mg i 7 (2,3%) istotnych klinicznie krwawień innych niż duże w grupie otrzymującej edoksaban w dawce 75 mg.

Dodatkowo do badania klinicznego E314 przeprowadzono prospektywne, wielonarodowościowe, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (ETNA-AF) w 10 krajach Europy z udziałem 13 980 uczestników. W tej populacji 1826 osób miało klirens kreatyniny > 100 mL/minutę i otrzymywało edoksaban w dawce 60 mg zgodnie z kryteriami dawkowania przedstawionymi w ChPL. Roczna częstość występowania złożonego zdarzenia obejmującego udar niedokrwienny lub zatorowość systemową wynosiła 0,39%/rok, a duże krwawienie występowało u 0,73%/rok.

Biorąc pod uwagę całość danych z badań ENGAGE AF, E314 i ETNA-AF spodziewana roczna częstość występowania udaru niedokrwiennego lub zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim klirensiem kreatyniny leczonych edoksabanem w dawce 60 mg wynosi $\leq 1\%$. Nie należy się spodziewać, by zwiększenie dawki powyżej 60 mg u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim klirensiem kreatyniny (> 100 mL/minutę) zapewniło lepszą ochronę przed udarem mózgu, a może się ono wiązać z nasileniem zdarzeń niepożądanych. W związku z tym u tych pacjentów zaleca się schemat stosowania edoksabanu w dawce 60 mg raz na dobę, po starannej ocenie indywidualnego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwawienia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci poddawani kardiowersji

Przeprowadzono wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, otwarte badanie z zastosowaniem oceny zaślepionego punktu końcowego (ENSURE-AF). Do badania przydzielono losowo 2199 pacjentów (nieleczonych i leczonych uprzednio doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi) z niezastawkowym migotaniem przedsionków i zaplanowaną kardiowersją. Badanie przeprowadzono w celu porównania stosowania edoksabanu w dawce 60 mg raz na dobę ze stosowaniem enoksaparyny/warfaryny z zachowaniem przedziału terapeutycznego INR w zakresie 2,0-3,0 (stosunek randomizacji 1:1). Średnia wartość TTR w czasie stosowania warfaryny wynosiła 70,8%. Ogółem 2149 pacjentów było leczonych edoksabanem (N = 1067) lub enoksaparyną/warfaryną (N = 1082). Pacjenci z grupy leczonej edoksabanem otrzymywali dawkę 30 mg raz na dobę, jeśli wystąpił co najmniej jeden z następujących czynników klinicznych: umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 mL/minutę), mała masa ciała (≤ 60 kg) lub jednocześnie stosowanie specyficznych inhibitorów P-gp. U większości pacjentów zarówno z grupy leczonej edoksabanem, jak i z grupy leczonej warfaryną wykonano kardiowersję (odpowiednio 83,7% i 78,9%) lub poddano ich autoregulacji (odpowiednio 6,6% i 8,6%). Wykonano przezprzełykową echokardiografię (w ciągu 3 dni od rozpoczęcia leczenia) lub konwencjonalną kardiowersję (po co najmniej 21 dniach uprzedniego leczenia). Leczenie było kontynuowane przez 28 dni po kardiowersji.

Złożony pierwszorzędowy wynik oceny skuteczności obejmował wszystkie przypadki udaru, systemowego zdarzenia zatorowego, zawału mięśnia sercowego oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Łącznie w grupie pacjentów leczonych edoksabanem (N=1095) oraz w grupie pacjentów leczonych warfaryną (N=1104) wystąpiło odpowiednio 5 (0,5%, 95% CI 0,15%-1,06%) i 11 (1,0%, 95% CI 0,50%-1,78%) zdarzeń; iloraz szans (OR) 0,46 (95% CI 0,12-1,43); całkowity czas trwania badania (średnio 66 dni) ustalony został w wyniku analizy populacji ITT.

Złożony pierwszorzędowy wynik oceny bezpieczeństwa stosowania obejmował duże krwawienie oraz istotne klinicznie krwawienie inne niż duże krwawienie. Łącznie w grupie pacjentów leczonych edoksabanem (N=1067) oraz w grupie pacjentów leczonych warfaryną (N=1082) wystąpiło odpowiednio 16 (1,5%, 95% CI 0,86%-2,42%) i 11 (1,0%, 95% CI 0,51%-1,81%) zdarzeń; iloraz szans (OR) 1,48 (95% CI 0,64-3,55); okres stosowania leczenia ustalony został w wyniku analizy bezpieczeństwa.

W tym badaniu rozpoznawczym zaobserwowano mniejsze odsetki występowania dużego krwawienia oraz istotnego klinicznie krwawienia innego niż duże krwawienie, a także zaburzeń zakrzepowozatorowych w dwóch grupach terapeutycznych u osób poddawanych kardiowersji.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność oraz właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne edoksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18 lat z ŻChZZ i chorobami serca zagrożonych wystąpieniem zdarzeń zakrzepowych oceniono w dwóch badaniach III fazy, Hokusai VTE PEDIATRICS oraz ENNOBLE-ATE (patrz punkt 4.2). Główne badanie, dotyczące dzieci i młodzieży, Hokusai VTE PEDIATRICS, opisano poniżej.

Główne badanie (Hokusai VTE PEDIATRICS) było otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem III fazy przeprowadzonym w celu oceny farmakokinetyki i farmakodynamiki edoksabanu oraz porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania edoksabanu ze standardowym (grupa kontrolna) leczeniem przeciwzakrzepowym u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat z potwierdzoną żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ).

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy oceniający skuteczność obejmował objawową, nawracającą żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, zgon z powodu ŻChZZ oraz brak zmiany lub wzrostu obciążenia zakrzepowego w okresie pierwszych 3 miesięcy (zamierzony okres leczenia wynosił od 6 do 12 tygodni u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 6 miesięcy).

Dawki edoksabanu badane w badaniu Hokusai VTE PEDIATRICS ustalono na podstawie wieku i masy ciała. Zmniejszanie dawki zalecono na podstawie czynników klinicznych, obejmujących czynność nerek i jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp (tabela 12).

Tabela 12: Dawka edoksabanu badana w badaniu Hokusai VTE PEDIATRICS

Wiek w dniu uzyskania zgody	Masa ciała	Dawka (tabletki) ^a	Dawka (zawiesina) ^a	Zmniejszanie dawki ^b
12 do <18 lat	≥60 kg	60 mg	Nie dot.	45 mg
	≥30 i <60 kg	45 mg	Nie dot.	30 mg
	<5. percentyl dla wieku	30 mg	Nie dot.	Nie dot.
6 do <12 lat	<60 kg; dawkowanie w przeliczeniu mg/kg	Nie dot.	1,2 mg/kg (maksymalnie 45 mg)	0,8 mg/kg (maksymalnie 45 mg)
2 do <6 lat	Dawkowanie w przeliczeniu mg/kg	Nie dot.	1,4 mg/kg (maksymalnie 45 mg)	0,7 mg/kg (maksymalnie 24 mg)
6 miesięcy do <2 lat	Dawkowanie w przeliczeniu mg/kg	Nie dot.	1,5 mg/kg (maksymalnie 45 mg)	0,75 mg/kg (maksymalnie 24 mg)
>28 dni do <6 miesięcy	Dawkowanie w przeliczeniu mg/kg	Nie dot.	0,8 mg/kg (maksymalnie 12 mg)	0,4 mg/kg (maksymalnie 6 mg)
Od urodzenia (38 tygodni ciąży) do ≤28 dni	Dawkowanie w przeliczeniu mg/kg	Nie dot.	0,4 mg/kg (maksymalnie 6 mg)	0,4 mg/kg (maksymalnie 6 mg)

Nie dot. = Nie dotyczy

^a Uczestnikom polecono przyjmowanie edoksabanu (w postaci tabletek lub granulatu) doustnie raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletki należało połknąć, popijając szklanką wody.

^b Na podstawie czynników klinicznych, obejmujących czynność nerek (umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek z szacunkowym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej [ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] 10-20, 20-35, 30-50 mL/minutę/1,73 m² u uczestników w wieku >4 i ≤8 tygodni, >8 tygodni i ≤2 lata, >2 i ≤12 lat; eGFR 35-55 mL/minutę/1,73 m² u chłopców >12 i <18 lat; i eGFR 30-50 mL/minutę/1,73 m² u dziewcząt >12 i <18 lat) i jednocześnie stosowanie inhibitorów P-gp (np.: cyklosporyny, dronedaronu, erytromycyny, ketokonazolu).

Do badania zrandomizowano łącznie 290 uczestników: 147 w grupie leczonej edoksabanem i 143 w grupie kontrolnej leczonej standardowo, z czego 286 uczestników przyjęło co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego (populacja mITT): 145 uczestników w grupie leczonej edoksabanem i 141 uczestników w grupie kontrolnej. Około połowę wszystkich uczestników stanowili mężczyźni (52,4%), a większość leczonych uczestników należała do rasy białej (177 [61,9%] uczestników). Średnia masa ciała wynosiła 45,35 kg, a średnia wartość BMI 20,4 kg/m². Ogółem 167 (58,4%) uczestników było w kohorcie od 12 do <18 lat, 44 (15,4%) uczestników było w kohorcie od 6 do <12 lat, 31 (10,8%) uczestników było w kohorcie od 2 do <6 lat, 28 (9,8%) uczestników było w kohorcie od 6 miesięcy do <2 lat, a 16 (5,6%) uczestników było w kohorcie od 0 do <6 miesięcy. Łącznie 28 (19,3%) dzieci w grupie leczonej edoksabanem i 31 (22,0%) dzieci w grupie kontrolnej miało w wywiadzie nowotwory. Zdarzeniem indeksowym była zakrzepica żył głębokich z zatorowością płucną lub bez zatorowości u 125 (86,2%) ze 145 dzieci w grupie leczonej edoksabanem oraz u 121 (85,8%) ze 141 dzieci w grupie kontrolnej, natomiast w pozostałych przypadkach, u 20 (13,8%) dzieci w grupie leczonej edoksabanem i 20 (14,2%) dzieci w grupie kontrolnej, była to zatorowość płucna bez zakrzepicy żył głębokich. Zakrzepica żył głębokich była najczęściej zlokalizowana w kończynach dolnych (50 (34,5%) i 44 (31,2%) przypadki odpowiednio w grupie leczonej edoksabanem i grupie kontrolnej), w kończynach górnych (22 (15,2%) i 24 (17,0%) odpowiednio) oraz w zatokach żylnych mózgu (27 (18,6%) i 21 (14,9%)).

Współczynnik ryzyka (HR) w przypadku grupy leczonej edoksabanem w porównaniu z grupą kontrolną lezoną standardowo wynosił 1,01 (95% CI: od 0,59 do 1,72). Górna granica 95% CI (1,72)

była powyżej określonej przed rozpoczęciem badania granicy nie mniejszej skuteczności 1,5, dlatego nie potwierdzono, „nie mniej skutecznego” (*non-inferiority*) działania edoksabanu wobec leczenia standardowego (patrz tabela 13).

Tabela 13: Potwierdzony złożony pierwszorzędowy punkt końcowy oceniający skuteczność – główny okres leczenia (zestaw analiz dla populacji mITT)

	Edoksaban (N = 145)	Leczenie standardowe (N = 141)
Uczestnicy u których wystąpiło zdarzenie (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Objawowa, nawracająca ŻChZZ (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
Zatorowość płucna z zakrzepicą żył głębokich lub bez zakrzepicy (n, %)	0	1 (0,7)
Zatorowość płucna zakończona zgonem (n, %)	0	0
Niezakończona zgonem zatorowość płucna (n, %)	0	1(0,7)
Wyłącznie zakrzepica żył głębokich (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Zakrzepica żył głębokich zakończona zgonem (n, %)	0	0
Niezakończona zgonem zakrzepica żył głębokich (n, %)	4 (2,8)	0
Niewyjaśniony zgon, gdy nie można wykluczyć ŻChZZ (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Brak zmiany lub wzrostu obciążenia zakrzepowego na podstawie obrazowania (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Współczynnik ryzyka ^a	1,01	-
Dwustronny 95% CI dla współczynnika ryzyka	(0,59; 1,72)	-

CI = przedział ufności; ŻChZZ = żylna choroba zakrzepowo zatorowa.

^a Współczynnik ryzyka dla edoksabanu w porównaniu z leczeniem standardowym.

Uwaga: Potwierdzony złożony pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności obejmuje objawową, nawracającą ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ oraz brak zmiany lub wzrostu obciążenia zakrzepowego na podstawie obrazowania.

Uwaga: Główny okres leczenia definiuje się jako okres od randomizacji do wizyty w 3. miesiącu + 3 dni.

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo stosowania obejmował duże krwawienie oraz istotne klinicznie krwawienie inne niż duże, występujące w głównym okresie leczenia (3 miesiące + 3 dni).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do grupy leczonej edoksabanem i grupy kontrolnej leczonej standardowo były porównywalne. Łącznie u 3 (2,1%) uczestników w grupie leczonej edoksabanem i 5 (3,5%) uczestników w grupie kontrolnej wystąpiło co najmniej 1 potwierdzone duże krwawienie i istotne klinicznie krwawienie inne niż duże w głównym okresie leczenia oraz w trakcie leczenia [HR (95% CI): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Edoksaban wchłania się i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu tabletek edoksabanu doustnie. Całkowita biodostępność wynosi około 62%. Pokarm zwiększa maksymalną ekspozycję na tabletki edoksabanu w różnym stopniu, ma to jednak minimalny wpływ na całkowitą ekspozycję. W badaniach ENGAGE AF-TIMI 48 i Hokusai-VTE oraz w badaniach skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży edoksaban był podawany niezależnie od posiłków. Edoksaban jest słabo rozpuszczalny w pH 6,0 lub wyższym. Jednoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej nie miało istotnego wpływu na ekspozycję na edoksaban.

W badaniu z udziałem 30 zdrowych uczestników średnie wartości AUC i C_{max} po podaniu 60 mg edoksabanu doustnie w postaci rozkruszonej tabletki wymieszanej z przecierem z jabłek lub za pomocą sondy nosowo-żołądkowej w postaci zawieszonej w wodzie były biorównoważne względem całej tabletki. Ze względu na przewidywalny, proporcjonalny do dawki, profil farmakokinetyczny edoksabanu uzyskane w tym badaniu wyniki dotyczące biodostępności mają prawdopodobnie zastosowanie do mniejszych dawek edoksabanu.

Dystrybucja

Dystrybucja jest dwufazowa. Objętość dystrybucji wynosi średnio 107 L (odchylenie standardowe 19,9 L).

Wiązanie z białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosi około 55%. Przy dawkowaniu raz na dobę nie występuje istotna klinicznie kumulacja edoksabanu (współczynnik kumulacji 1,14). Stan stacjonarny jest osiągnięty w ciągu 3 dni.

Metabolizm

Edoksaban występuje w osoczu głównie w postaci niezmienionej. Edoksaban jest metabolizowany przez hydrolizę (przy udziale karboksylestazy 1), sprzęganie lub utlenianie przez CYP3A4/5 (< 10%). Edoksaban ma trzy aktywne metabolity. Główny metabolit (M-4), powstający w wyniku hydrolizy, jest aktywny i osiąga mniej niż 10% ekspozycji związku macierzystego u zdrowych osób. Ekspozycja na inne metabolity jest niższa niż 5%. Edoksaban jest substratem transportera pompy lekowej glikoproteiny P (P-gp), nie jest jednak substratem dla transporterów, takich jak polipeptydowy transporter anionów organicznych OATP1B1, transportery anionów organicznych OAT1 lub OAT3 lub transporter kationów organicznych OCT2. Jego aktywny metabolit jest substratem dla OATP1B1.

Eliminacja

U zdrowych osób, klirens całkowity oszacowano na 22 ($\pm$ 3) L/h; 50% jest usuwane przez nerki (11 L/h). Klirens nerkowy stanowi około 35% podanej dawki. Metabolizm oraz wydzielanie do żółci / wydzielanie jelitowe stanowią pozostałą część klirensu. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) po podaniu doustnym wynosi 10 - 14 godzin.

Liniowość lub nielineowość

U zdrowych osób edoksaban wykazuje w przybliżeniu farmakokinetykę zależną od dawki w zakresie od 15 mg do 60 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w głównym badaniu III fazy dotyczącym niezastawkowego migotania przedsionków (badanie ENGAGE AF-TIMI 48), po uwzględnieniu czynności nerek oraz masy ciała, wykazała, że wiek nie miał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę edoksabanu.

Zaburzenia czynności nerek

Wartość AUC w osoczu u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny > 50 – 80 mL/minutę), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 - 50 mL/minutę) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny < 30 mL/minutę, pacjent nie poddawany dializie) zaburzeniami czynności nerek była większa o odpowiednio 32%, 74% oraz 72%, w porównaniu do pacjentów z normalną czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek profil metabolitów jest zmieniony i powstaje większa ilość aktywnych metabolitów.

Istnieje liniowa zależność pomiędzy stężeniem edoksabanu w osoczu i aktywnością anty-Xa, niezależnie od czynności nerek.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie otrzewnowej, całkowita ekspozycja była większa o 93% w porównaniu do zdrowych pacjentów.

Populacyjne modelowanie farmakokinetyczne wskazuje, że ekspozycja ulega w przybliżeniu podwojeniu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15 - 29 mL/minutę), w porównaniu do pacjentów z normalną czynnością nerek.

W Tabeli 14, poniżej, przedstawiono aktywność anty-Xa edoksabanu w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w poszczególnych wskazaniach.

Tabela 14: Aktywność anty-Xa edoksabanu w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny

Dawka edoksabanu	Klirens kreatyniny (mL/minutę)	Aktywność anty-Xa edoksabanu po podaniu (j.m./mL) ¹	Aktywność anty-Xa edoksabanu przed podaniem (j.m./mL) ²
	Mediana [zakres 2,5 – 97,5%]		
Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej: niezastawkowe migotanie przedsionków			
30 mg raz na dobę	≥ 30 do ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg raz na dobę*	> 50 do ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	> 70 do ≤ 90	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	> 90 do ≤ 110	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	> 110 do ≤ 130	3,16 [0,28 – 6,71]	0,41 [0,15 – 1,51]
	> 130	2,76 [0,12 – 6,10]	0,45 [0,00 – 3,10]
Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej i zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej (żylna choroba zakrzepowo-zatorowej, ŻChZZ)			
30 mg raz na dobę	≥ 30 do ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg raz na dobę*	> 50 do ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	> 70 do ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	> 90 do ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	> 110 do ≤ 130	2,64 [0,13 – 5,57]	0,17 [0,00 – 1,86]
	> 130	2,39 [0,10 – 4,92]	0,13 [0,00 – 2,43]

* Zmniejszenie dawki do 30 mg, jeśli masa ciała ≤ 60 kg lub stosowane są jednocześnie niektóre inhibitory P-gp

¹ Wartość po podaniu jest odpowiednikiem C_{max} (próbki były pobierane po upływie 1-3 godzin od

podania edoksabanu)

² Wartość przed podaniem jest odpowiednikiem C_{min}

Pomimo że leczenie edoksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania, działanie przeciwzakrzepowe może być ocenione za pomocą skalibrowanego, ilościowego testu anty-Xa, co może być przydatne w szczególnych sytuacjach, gdy informacja o ekspozycji na edoksaban może ułatwić decyzję kliniczną, np. w przypadku przedawkowania, czy ratującego życie zabiegu chirurgicznego (patrz również punkt 4.4).

4-godzinna hemodializa zmniejsza całkowitą ekspozycję na edoksaban o mniej niż 9%.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wykazują podobną farmakokinetykę oraz farmakodynamikę do pacjentów ze sparowanej grupy kontrolnej. Nie przeprowadzono badań edoksabanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Płeć

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w głównym badaniu III fazy dotyczącym niezastawkowego migotania przedsionków (badanie ENGAGE AF-TIMI 48), po uwzględnieniu masy ciała, wykazała, że płeć nie miała istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę edoksabanu.

Pochodzenie etniczne

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 wykazała, że maksymalna oraz całkowita ekspozycja u pacjentów rasy azjatyckiej jest porównywalna do obserwowanej u pacjentów rasy innej niż azjatycka.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne edoksabanu oceniono u 208 uczestników w populacji dzieci i młodzieży w trzech badaniach klinicznych (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE oraz badaniu farmakokinetyki i farmakodynamiki z użyciem pojedynczej dawki) za pomocą populacyjnego modelu farmakokinetycznego (PopPK). W analizie PopPK uwzględniono dane farmakokinetyczne 141 uczestników w populacji dzieci i młodzieży włączonych do badania Hokusai VTE PEDIATRICS oraz ENNOBLE-ATE. Ekspozycja na edoksaban u dzieci i młodzieży była zwykle w zakresie ekspozycji obserwowanych u dorosłych pacjentów, ale u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat ekspozycja była zmniejszona o 20-30% w porównaniu do dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali edoksaban w tabletkach 60 mg. W badaniu Hokusai VTE PEDIATRICS oraz ENNOBLE-ATE zaobserwowana średnia geometryczna najmniejszej ekspozycji na edoksaban u dzieci i młodzieży wynosiła 7,8 ng/mL u uczestników w wieku od 0 do <6 miesięcy (N = 9), 8,6 ng/mL u uczestników w wieku od 6 miesięcy do <2 lat (N = 19), 7,4 ng/mL u uczestników w wieku od 2 do <6 lat (N = 36), 13,7 ng/mL u uczestników w wieku od 6 do <12 lat (N = 38) oraz 10,8 ng/mL u uczestników w wieku od 12 do <18 lat (N = 39).

Masa ciała

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w badaniu dotyczącym niezastawkowego migotania przedsionków (badanie ENGAGE AF-TIMI 48), wykazała, że C_{max} oraz wartość AUC u pacjentów z medianą małej masy ciała (55 kg) były podwyższone o odpowiednio 40% i 13%, w porównaniu do pacjentów z medianą dużej masy ciała (84 kg). W badaniach klinicznych 3 fazy (zarówno we wskazaniu dotyczącym niezastawkowego migotania przedsionków, jak i ŻChZZ), u pacjentów o masie ciała ≤ 60 kg zmniejszono dawkę edoksabanu o 50% i obserwowano podobną skuteczność oraz mniejszą ilość krwawień w porównaniu do warfaryny.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

U dorosłych pacjentów wartości PT, INR, APTT oraz anty-Xa są w liniowej zależności od stężeń edoksabanu. U dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18 lat także obserwowano liniową zależność między aktywnością anty-Xa a stężeniami edoksabanu w osoczu. Ogółem zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18 lat i u dorosłych pacjentów z ŻChZZ były podobne. Jednak zróżnicowanie danych farmakodynamicznych

powodowało dużą niepewność w ocenie tej zależności.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz fototoksyczności, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Większe dawki edoksabanu powodowały krwotoki z pochwy u szczurów i królików, nie miały jednak wpływu na zdolność reprodukcyjną dorosłych szczurów.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic.

W badaniach dotyczących reprodukcji u zwierząt, u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania zmian w obrębie pęcherzyka żółciowego przy stosowaniu dawki 200 mg/kg. Dawka ta jest około 65 razy większa niż maksymalna dawka zalecana do stosowania u ludzi (60 mg/dobę), w oparciu o przeliczenie uwzględniające całkowitą powierzchnię ciała w mg/m^2 . Zwiększenie częstości poronień poimplantacyjnych występowało u szczurów przy stosowaniu dawki 300 mg/kg/dobę (dawka około 49 razy większa niż maksymalna zalecana dawka do stosowania u ludzi) oraz u królików podczas stosowania dawki 200 mg/kg/dobę (dawka około 65 razy większa niż maksymalna zalecana dawka do stosowania u ludzi).

Edoksaban przenikał do mleka szczurzego.

Ocena ryzyka dla środowiska

Substancja czynna, edoksabanu tosyłan jednowodny, jest trwała w środowisku (instrukcja dotycząca usuwania pozostałości produktu, patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hydroksypropyloceluloza (E 463)

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian (E 470b)

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Kroskarmeloza sodowa (E 468)

Otoczka

Hypromeloza, typ 2910, 6.0 mPas (E 464)

Makrogol 8000

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk (E 553b)

Edoflusio 15 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Edoflusio 30 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Edoflusio 60 mg tabletki powlekane
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Edoflusio pakowany jest w blistry z folii PVC/Aluminium, jednodawkowe perforowane blistry z folii PVC/Aluminium lub butelki z HDPE z polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań (blistry):

15mg:

10 i 14 tabletek powlekanych w blistrach zapakowanych w tekturowe pudełko.

10 x 1, 28 x 1 i 98 x 1 tabletek powlekanych w blistrach jednodawkowych w tekturowym pudełku.

30 i 60 mg:

10, 14, 28, 30, 50, 84, 98 i 100 tabletek powlekanych w blistrach w tekturowym pudełku.

10 x 1, 28 x 1 i 98 x 1 tabletek powlekanych w blistrach jednodawkowych w tekturowym pudełku.

Na blistrach mogą, ale nie muszą być nadrukowane dni kalendarzowe.

Wielkości opakowań (butelki):

100, 120 i 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Tabletki produktu leczniczego Edoflusio można rozkruszyć i zawiesić w niewielkiej ilości wody (60 mL) i natychmiast podać przez sondę nosowo-żołądkową lub sondę żołądkową (wykonany z silikonu, PVC lub PU (o średnicy równej lub większej niż 8 FR i długości do 125 cm)), który po podaniu zawiesiny przygotowanej z tabletek należy przepłukać wodą (60 mL) (patrz punkt 5.2). Zawiesinę produktu leczniczego należy podać w ciągu 4 godzin od przygotowania. Jeśli zawiesina nie zostanie zużyta natychmiast, należy ją wstrząsnąć przed podaniem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa

tel. 22 209 70 00

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Edoflusio, 15 mg	Pozwolenie nr:
Edoflusio, 30 mg	Pozwolenie nr:
Edoflusio, 60 mg	Pozwolenie nr:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**