

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kymbek, 15 mg, tabletki powlekane

Kymbek, 30 mg, tabletki powlekane

Kymbek, 60 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kymbek, 15 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana 15 mg zawiera 15 mg edoksabanu (w postaci tosyłanu jednowodnego).

Kymbek, 30 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana 30 mg zawiera 30 mg edoksabanu (w postaci tosyłanu jednowodnego).

Kymbek, 60 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana 60 mg zawiera 60 mg edoksabanu (w postaci tosyłanu jednowodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Glukoza jednowodna

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Kymbek, 15 mg, tabletki powlekane:

Pomarańczowe, zaokrąglone tabletki powlekane o średnicy 6,6 mm ± 5% z wytłoczoną liczbą „15” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Kymbek, 30 mg, tabletki powlekane:

Różowe, zaokrąglone tabletki powlekane o średnicy 8,4 mm ± 5% z wytłoczoną liczbą „30” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Kymbek, 60 mg, tabletki powlekane:

Żółte, zaokrąglone tabletki powlekane o średnicy 10,4 mm ± 5% z wytłoczoną liczbą „60” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Kymbek jest wskazany w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (DVT, ang. *deep vein thrombosis*) i zatorowości płucnej (PE, ang. *pulmonary embolism*) 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 udarom mózgu i zatorowości systemowej*

Zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę.

Leczenie edoksabanem pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków należy kontynuować długoterminowo.

*Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej i zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej (żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, ŻChZZ)*

Zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę po wstępnym leczeniu lekiem 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). Krótkie cykle leczenia (przynajmniej 3 miesiące) należy stosować w przypadku tymczasowych czynników ryzyka (np. przebyty niedawno zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższe cykle leczenia należy stosować w przypadku trwałych czynników ryzyka lub idiopatycznej zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

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 15 - 50 mL/minutę)
- mała masa ciała  $\leq 60$  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	<i>Umiarkowane lub ciężkie (klirens kreatyniny 15 - 50 mL/minutę)</i>	30 mg edoksabanu raz na dobę
Mała masa ciała	$\leq 60$ kg	
Inhibitory P-gp	<i>Cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna, ketokonazol</i>	

### *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 w leczeniu przeciwzakrzepowym (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 (VKA, ang. <i>Vitamin K antagonist</i> )	Edoksaban	Przerwać stosowanie antagonisty witaminy K i rozpocząć stosowanie edoksabanu gdy wskaźnik INR (ang. <i>international normalised ratio</i> ) wynosi $\leq 2,5$ .
Doustne leki przeciwzakrzepowe inne niż antagoniści witaminy K <ul style="list-style-type: none"> <li>• dabigatran</li> <li>• rywaroksaban</li> <li>• apiksaban</li> </ul>	Edoksaban	Przerwać stosowanie dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu i rozpocząć stosowanie edoksabanu w momencie 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 (LMWH, ang. <i>low molecular weight heparin</i> ), fondaparynuks): Przerwać stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego podskórnie i rozpocząć stosowanie edoksabanu w momencie przyjęcia kolejnej planowanej dawki leku przeciwzakrzepowego podawanego podskórnie. Niefrakcjonowana heparyna (UFH, ang. <i>unfractionated heparin</i> ) podawana dożylnie: Przerwać infuzję i rozpocząć stosowanie edoksabanu 4 godziny później.

<b>Zmiana z edoksabanu</b>		
<b>Z</b>	<b>Na</b>	<b>Zalecenia</b>
Edoksaban	Antagonista witaminy K	<p>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.</p> <p>Opcja doustna: pacjentom przyjmującym dawkę 60 mg, podać edoksaban w dawce 30 mg raz na dobę jednocześnie z odpowiednią dawką antagonisty witaminy K.</p> <p>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.</p> <p>Pacjenci nie powinni przyjmować dawki nasycającej VKA, aby szybko osiągnąć stabilny wskaźnik INR między 2 a 3. Zaleca się uwzględnienie dawki podtrzymującej antagonisty witaminy K, jeśli pacjent wcześniej przyjmował lek z tej grupy, lub zastosowanie odpowiedniego schematu leczenia antagonistą witaminy K z uwzględnieniem wartości wskaźnika INR i zgodnie z lokalną praktyką.</p> <p>Gdy zostanie uzyskana wartość wskaźnika INR <math>\geq 2,0</math>, stosowanie edoksabanu należy przerwać. U większości pacjentów (85%) uzyskanie wartości INR <math>\geq 2,0</math> 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.</p> <p>Zaleca się co najmniej 3-krotne określenie wartości wskaźnika INR podczas pierwszych 14 dni leczenia skojarzonego, bezpośrednio przed podaniem dobowej dawki edoksabanu, aby zminimalizować wpływ edoksabanu na pomiar wartości wskaźnika INR. Jednoczesne stosowanie edoksabanu oraz antagonisty witaminy K może zwiększyć wartość wskaźnika INR mierzonego po podaniu edoksabanu nawet o 46%.</p> <p>Opcja pozajelitowa: przerwać stosowanie edoksabanu i podać lek przeciwzakrzepowy pozajelitowo oraz antagonistę witaminy K w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki edoksabanu. W momencie uzyskania stabilnej wartości INR <math>\geq 2,0</math>, należy przerwać stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo i kontynuować stosowanie antagonisty witaminy K.</p>
Edoksaban	Doustne leki przeciwzakrzepowe inne niż antagoniści witaminy K	Przerwać stosowanie edoksabanu i rozpocząć stosowanie leku przeciwzakrzepowego innego niż antagonistę witaminy K w momencie przyjęcia kolejnej planowanej 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 przyjęcia kolejnej planowanej dawki edoksabanu.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki (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 jest następujący:

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

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

- Dla stężenia kreatyniny w mg/dL:

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

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).

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 15 mL/minutę) lub pacjentów dializowanych nie zaleca się stosowania edoksabanu (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 [ALAT (aminotransferazy alaninowej) lub AspAT (aminotransferazy asparaginianowej)] > 2 x GGN (górna granica normy) lub bilirubiną

całkowitą  $\geq 1,5 \times \text{GGN}$  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  $\leq 60$  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 Kymbek z inhibitorami glikoproteiny P (P-gp)*

U pacjentów stosujących jednocześnie produkt Kymbek oraz następujące inhibitory P-gp: cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna lub ketokonazol, zalecana dawka to 30 mg produktu Kymbek 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 stosowania edoksabanu z innymi inhibitorami P-gp, w tym inhibitorami proteazy HIV.

#### *Pacjenci poddawani kardiowersji*

Leczenie produktem leczniczym Kymbek można rozpocząć lub kontynuować u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. W przypadku wykonania przezprzełykowej echokardiografii (TEE ang. *transoesophageal echocardiogram*) poprzedzającej kardiowersję u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni lekami przeciwzakrzepowymi, leczenie edoksabanem powinno rozpocząć się co najmniej **2 godziny** przed kardiowersją w celu zapewnienia odpowiedniej antykoagulacji (patrz punkty 5.1 i 5.2). Kardiowersję należy wykonać nie później niż 12 godzin po podaniu produktu leczniczego Kymbek w dniu zabiegu.

**W przypadku wszystkich pacjentów poddawanych kardiowersji:** przed kardiowersją należy uzyskać potwierdzenie, że pacjent przyjął produkt leczniczy Kymbek 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*

Nie zaleca się stosowania edoksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18 lat z potwierdzonym zdarzeniem ŻChZZ (zatorowość płucna (PE) i (lub) zakrzepica żył głębokich (DVT)), ponieważ skuteczność nie została ustalona. 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 Kymbek można rozkruszyć, wymieszać z wodą lub przecierem z jabłek i natychmiast podać doustnie (patrz punkt 5.2).

Alternatywnie, tabletki produktu leczniczego Kymbek można także rozkruszyć, zawiesić w niewielkiej ilości wody i natychmiast podać przez sondę nosowo-żołądkową lub sondę żołądkową, po czym należy przepłukać je wodą (patrz punkt 5.2). W przypadku podawania przez sondy dojelitowe, patrz punkt 6.6. Rozkruszone tabletki produktu leczniczego Kymbek są stabilne w wodzie i przecierze jabłkowym do 4 godzin.

### 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.

Nieprawidłowości i stany stanowiące znaczące ryzyko wystąpienia dużych krwawień. Obejmują one czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych o wysokim ryzyku krwawienia, przebyty ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub okulistyczny, ostatnio przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, żyłno-tętnicze wady rozwojowe, tętniaki naczyniowe lub rozległe 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, dabigatranu eteksyłan, 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 pacjentów ze zwiększonym ryzykiem 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 AUC (ang. *area under the curve*) w osoczu, u osób z łagodnymi (klirens kreatyniny > 50 - 80 mL/minutę), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 - 50 mL/minutę) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny < 30 mL/minutę, ale niepoddawanych dializie) zaburzeniami czynności nerek była większa o odpowiednio 32%, 74% oraz 72%, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2, informacje o zmniejszeniu dawki).

Nie zaleca się stosowania produktu Kymbek 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 pacjentów dobrze kontrolowanych za pomocą warfaryny, w grupie pacjentów otrzymujących edoksaban obserwowano tendencję do zmniejszania się skuteczności wraz ze wzrostem klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.1 dla ENGAGE AF-TIMI 48 i dodatkowe dane z E314 i ETNA-AF).

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

Ocena czynności nerek: należy monitorować 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).

Edoksaban należy stosować z ostrożnością 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 i 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 i najlepiej przynajmniej 24 godziny 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 produktu Kymbek 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 leków wpływających na hemostazę może zwiększyć ryzyko krwawienia. Dotyczy to kwasu acetylosalicylowego, inhibitorów receptora płytkowego P2Y<sub>12</sub>, innych leków przeciwzakrzepowych, leczenia fibrynolitycznego, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs, ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*) lub inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRIs, ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*) 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 tej grupie 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 (DOACs, ang. *direct acting oral anticoagulants*), takich jak edoksaban, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których zdiagnozowano zespół antyfosfolipidowy. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko  $\beta_2$  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 oznaczenia czynnika anty-Xa (testu anty-Xa), co może ułatwić decyzję kliniczną w określonych 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, ang. *prothrombin time*), INR oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, ang. *activated partial thromboplastin time*). 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.

#### Informacja o substancjach pomocniczych

#### Kymbek zawiera sól

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

#### Kymbek zawiera glukozę

Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

### **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 ruchliwość jelit mogą wpływać na zmniejszenie uwalniania i wchłaniania edoksabanu.

#### Inhibitory P-gp

Edoksaban jest substratem transportera 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, ang. *human immunodeficiency virus*).

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 oraz  $C_{max}$  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 działań farmakodynamicznych. Jednoczesne stosowanie edoksabanu z innymi induktorami P-gp (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń 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  $\leq 100$  mg/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 ( $\leq 100$  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 ( $\leq 100$  mg/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 leków 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 przewlekłego stosowania NLPZ jednocześnie z edoksabanem.

#### *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 doniesienia o ich wpływie 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 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 potwierdzeniem, że edoksaban przenika przez łożysko, stosowanie produktu leczniczego Kymbek w okresie ciąży jest przeciwwskazane (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 samic. Z tego względu produkt leczniczy Kymbek jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię.

#### 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**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa edoksabanu oparto na dwóch badaniach 3 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 3 fazy w grupie pacjentów z ŻChZZ oraz z niezastawkowym migotaniem przedsionków, zestawionych dla obydwu wskazań, a także działań niepożądanych zaobserwowanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane zostały podzielone zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 3: Działania niepożądane w niezastawkowym migotaniu przedsionków i ŻChZZ**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Niedokrwistość	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Nadwrażliwość	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Obrzęk alergiczny	Rzadko
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Zawroty głowy	Często
Ból głowy	Często
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często
Krwotok podpajęczynówkowy	Rzadko
<b>Zaburzenia oka</b>	
Krwotok spojówkowy/twardówkowy	Niezbyt często
Krwotok wewnątrzgałkowy	Niezbyt często
<b>Zaburzenia serca</b>	
Krwotok osierdziowy	Rzadko
<b>Zaburzenia naczyńiowe</b>	
Inne krwawienia	Niezbyt często
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Krwawienie z nosa	Często
Krwioplucie	Niezbyt często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Ból w jamie brzusznej	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
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Często
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	Często
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Niezbyt często

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

<sup>1</sup>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. Jej 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, 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. 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 mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia.

Dla edoksabanu zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji lub nefropatii związanej z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

#### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo edoksabanu oceniano w dwóch badaniach fazy 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE) u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat z

żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (286 pacjentów, 145 pacjentów leczonych edoksabanem) i chorobami serca z ryzykiem zdarzeń zakrzepowych (167 pacjentów, 109 pacjentów leczonych edoksabanem). Ogólnie profil bezpieczeństwa u dzieci był podobny do profilu w grupie dorosłych pacjentów (patrz Tabela 3). Łącznie u 16,6% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych edoksabanem z powodu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych 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, 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 zniósłoby farmakodynamiczne działanie edoksabanu.

W przypadku przedawkowania edoksabanu można rozważyć wczesne podanie węgla aktywowanego w celu zmniejszenia wchłaniania. To zalecenie opiera się na standardowych schematach postępowania w przedawkowaniu produktów leczniczych oraz danych dotyczących podobnych związków. 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 według stopnia ciężkości 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, ang. *prothrombin complex concentrate*) 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 szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi.

Siarczan protaminy i witamina K nie powinny wpływać na przeciwwzakrzepowe działanie edoksabanu.

Nie ma doświadczenia ze środkami hamującymi fibrylizę (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 wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie należy się spodziewać możliwości usunięcia edoksabanu za pomocą dializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

Edoksaban jest wysoce wybiórczym, 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 oznaczenia 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 ang. *prothrombin time*) oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Zmiany obserwowane w tych testach krzepnięcia są oczekiwane przy stosowaniu dawek terapeutycznych, jednak zmiany te są niewielkie i w dużym stopniu silnie zróżnicowane, a przez to nie mogą być stosowane do monitorowania 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 wyższe wartości 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 dla migotania przedsionków został zaprojektowany, aby wykazać skuteczność i bezpieczeństwo 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 (wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne 3 fazy, sterowane wystąpieniem zdarzeń objętych oceną, z podwójnie ślepą próbą, prowadzone metodą podwójnie pozorowanej próby z grupami równoległymi) 21 105 pacjentów ze średnim wynikiem oceny, w skali uwzględniającej występowanie zastoynowej niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego, wieku  $\geq 75$  lat, cukrzycy i udaru (CHADS<sub>2</sub>), 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 ( $\leq 60$  kg) lub jednocześnie stosowanie wybranych inhibitorów P-gp (werapamil, chinidyna, dronedaron).

Pierwszorzędowy końcowy punkt obejmował udar i systemowe zdarzenie zatorowe. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały: złożenie udaru, systemowego zdarzenia zatorowego oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE, ang. *major adverse cardiovascular event*), które jest złożeniem zawału mięśnia sercowego (ZMS) niezakończonym zgonem, udaru niezakończonym zgonem, systemowego zdarzenia zatorowego niezakończonym zgonem oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z powodu krwawienia, złożenie udaru, systemowego zdarzenia zatorowego oraz zgonu 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 (INR od 2,0 do 3,0) wynosiła 68,4%.

Celem głównej analizy skuteczności było wykazanie nie mniejszej skuteczności 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 zamiarem leczenia. Edoksaban w dawce 60 mg był nie mniej skuteczny niż warfaryna w pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności, udaru lub systemowego zdarzenia zatorowego (górną granicę 97,5% CI współczynnika ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) był 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 zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia, w trakcie badania**

Pierwszorzędowy punkt końcowy	Edoksaban 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) (N = 7 012)	Warfaryna (N = 7 012)
<b>Pierwszy udar/systemowe zdarzenie zatorowe<sup>a</sup></b>		
N	182	232
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) <sup>b</sup>	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63, 0,99)	
Wartość p dla nie mniejszej skuteczności <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Pierwszy udar niedokrwienny</b>		

N	135	144
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) <sup>b</sup>	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75, 1,19)	
<b>Pierwszy udar krwotoczny</b>		
N	40	76
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) <sup>b</sup>	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36, 0,78)	
<b>Pierwsze systemowe zdarzenie zatorowe</b>		
n (%/rok) <sup>a</sup>	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26, 1,50)	

Oznaczenia: HR = współczynnik ryzyka wobec warfaryny, CI = przedział ufności, n = liczba zdarzeń, N = liczba pacjentów w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia.

<sup>a</sup> Pojedynczy pacjent może być ujęty w kilku wierszach tabeli.

<sup>b</sup> Częstość występowania zdarzeń (%/rok) jest obliczana jako liczba zdarzeń/ekspozycja w pacjento-latach.

<sup>c</sup> Dwustronna wartość p opiera się na granicy nie mniejszej skuteczności równej 1,38.

W całkowitym okresie badania, w populacji z zamiarem leczenia (analiza przeprowadzona w celu wykazania wyższości), 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 niedokrwienności, cukrzycę oraz stosowanie inhibitorów P-gp były generalnie spójne pod względem pierwszorzędnym 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. kwartyl z > 73,9% wartości INR w zakresie terapeutycznym).

Obserwowano istotną statystycznie interakcję pomiędzy działaniem edoksabanu wobec warfaryny w odniesieniu do głównego punktu końcowego badania (udar/systemowe zdarzenie zatorowe) oraz czynności nerek (wartość p 0,0042, zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia w całym okresie badania).

W tabeli 5 przedstawiono liczbę udarów niedokrwienności/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 zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia w całkowitym 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	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
> 50 do ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
> 70 do ≤ 90	1661	45	0,99	1703	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 zgodnej z zamiarem leczenia 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.

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 całkowitym 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)]. Określony przed rozpoczęciem badania złożony punkt końcowy porównania grupy pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu wobec pacjentów otrzymujących warfarynę, współczynnik ryzyka (99% CI) dla udaru, systemowych zdarzeń zatorowych oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosił 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 oceny bezpieczeństwa 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 krwawienia (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 śmiertelnych krwawień śródczaszkowych [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**

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

<sup>a</sup> Częstość występowania zdarzeń (%/rok) jest obliczana jako liczba zdarzeń/ekspozycja w pacjento-latach.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Jakikolwiek 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, śmiertelnych 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<sup>a</sup>**

Podgrupa wg 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<sup>a</sup>**

Podgrupa wg 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	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
> 50 do ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
> 70 do ≤ 90	1661	10	0,26	1703	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<sup>a</sup>**

Podgrupa wg 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	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
> 50 do ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
> 70 do ≤ 90	1661	17	0,44	1703	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 zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia 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.

<sup>a</sup> 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 jednoczesne 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; zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, 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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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, a następnie tylko warfarynę. 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

miesiący dla 1 643 pacjentów (40,5%) w grupie edoksabanu wobec 1 659 pacjentów (40,4%) w grupie warfaryny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był nawrót objawowej ŻChZZ, określony jako złożenie nawracającej, objawowej zakrzepicy żył głębokich, niezakończona zgonem objawowa zatorowość płucna oraz śmiertelna zatorowość płucna podczas 12-miesięcznego okresu badania. Drugorzędowe wyniki oceny skuteczności obejmowały złożony wynik kliniczny nawrotu 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 niż warfaryna pod względem pierwszorzędowego wyniku oceny skuteczności czyli 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) 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 - zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia, całkowity okres leczenia**

<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy<sup>a</sup></b>	<b>Edoksaban 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) (N = 4 118)</b>	<b>Warfaryna (N = 4 122)</b>	<b>Edoksaban vs Warfaryna HR (95% CI)<sup>b</sup> Wartość p<sup>c</sup></b>
Wszyscy pacjenci z objawową, nawracającą ŻChZZ <sup>c</sup> , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) Wartość p < 0,0001 (nie niższość)
Zatorowość płucna z zakrzepicą żył głębokich lub bez zakrzepicy	73 (1,8)	83 (2,0)	
Śmiertelna zatorowość płucna 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 zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia; ŻChZZ = żylna choroba zakrzepowo zatorowa.

<sup>a</sup> Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności jest potwierdzona, objawowa, nawracająca ŻChZZ (np. złożony punkt końcowy: zakrzepica żył głębokich, niezakończona zgonem zatorowość płucna oraz śmiertelna zatorowość płucna).

<sup>b</sup> 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, wyłącznie zakrzepica żył głębokich), wyjściowe czynniki

ryzyka (czynniki tymczasowe, wszystkie pozostałe) oraz konieczność zastosowania 30 mg edoksabanu/edoksabanu placebo w czasie randomizacji (tak/nie).

<sup>c</sup> Wartość p dla określonej wcześniej granicy nie niższości 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 jakiegokolwiek 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  $\geq 500$  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.

Pierwszorzędom punktem końcowym oceny bezpieczeństwa 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 (CRNM ang. clinically relevant non-major), 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<sup>a</sup>**

	<b>Edoksaban 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) (N = 4 118)</b>	<b>Warfaryna (N = 4 122)</b>
<b>Istotne klinicznie krwawienie (Duże oraz inne niż duże)<sup>b</sup>, n (%)</b>		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% CI)	0,81 (0,71, 0,94)	
Wartość p	0,004 (dla wyższości)	
<b>Duże krwawienia n (%)</b>		
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)
<b>Istotne klinicznie krwawienie inne niż duże krwawienie</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95% CI)	0,80 (0,68, 0,93)	
<b>Wszystkie krwawienia</b>		
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

<sup>a</sup> W trakcie leczenia: Czas od podania pierwszej dawki badanego produktu leczniczego do ostatniej dawki plus 3 dni.

<sup>b</sup> Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny bezpieczeństwa 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  $\leq$  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; zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, 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 ze schematem 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 (TIA ang. *transient ischaemic attack*) i systemowe zdarzenie zatorowe (zdarzenia służące do oceny 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 zagrożające 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, wielonarodowe, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (ETNA-AF) w 10 krajach Europy z udziałem 13 980 uczestników. W tej grupie 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.

Uwzględniając 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 działań 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 zakrzepowozatorowych oraz krwawienia (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci poddawani kardiowersji*

Przeprowadzono wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, otwarte badanie z zastosowaniem oceny zaślepionego punktu końcowego (ENSUREAF). 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 ( $\leq 60$  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.

Pierwszorzędowy wynik oceny skuteczności obejmował złożenie wszystkich przypadków udaru, systemowego zdarzenia zatorowego, zawału mięśnia sercowego oraz zgonu z przyczyn sercowonaczyniowych. 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 (populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem).

Pierwszorzędowy wynik oceny bezpieczeństwa stosowania stanowiło złożenie dużego krwawienia oraz istotnego klinicznie krwawienia innego 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 zakrzepowo zatorowych w dwóch grupach terapeutycznych u osób poddawanych kardiowersji.

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo, skuteczność, farmakokinetykę i farmakodynamikę edoksabanu u dzieci i młodzieży z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) i chorobami serca, zagrożonych ryzykiem zdarzeń zakrzepowych, w wieku od urodzenia do 18. lat, oceniano w 2 badaniach III fazy, Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE (patrz punkt 4.2). Główne, dotyczące dzieci i młodzieży, badanie Hokusai VTE PEDIATRICS opisano poniżej.

Główne badanie (Hokusai VTE PEDIATRICS) było to wielośrodkowe badanie III fazy skonstruowane jako otwarte, kontrolowane badanie z randomizacją, przeprowadzone w celu oceny farmakokinetyki i farmakodynamiki edoksabanu i w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu w porównaniu ze standardową terapią przeciwzakrzepową (grupa kontrolna) u dzieci i młodzieży z potwierdzoną żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) w wieku od urodzenia do mniej niż 18 lat.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był złożony punkt końcowy obejmujący objawową nawrotową żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ), zgon z powodu ŻChZZ oraz brak zmian lub nasilenie zakrzepicy w okresie pierwszych 3 miesięcy (planowany czas leczenia, u pacjentów w wieku od urodzenia do mniej niż 6 miesięcy, wynosił od 6 do 12 tygodni).

Dawki edoksabanu oceniane w badaniu Hokusai VTE PEDIATRICS ustalano na podstawie wieku i masy ciała. Zmniejszenie dawki zalecano biorąc pod uwagę czynniki kliniczne, takie jak czynność nerek i jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp (tabela 12).

**Tabela 12: Dawka edoksabanu oceniana w badaniu Hokusai VTE PEDIATRICS**

Wiek w momencie uzyskania zgody	Masa ciała	Dawka (tabletki) <sup>a</sup>	Dawka (zawiesina) <sup>a</sup>	Zmniejszenie dawki <sup>b</sup>
12 do <18 lat	≥60 kg	60 mg	nd.	45 mg
	≥30 i <60 kg	45 mg	nd.	30 mg
	<5. percentyl dla wieku	30 mg	nd.	nd.
6 do <12 lat	<60 kg; dawka wyrażana w mg/kg	nd.	1,2 mg/kg (maksymalnie 45 mg)	0,8 mg/kg (maksymalnie 45 mg)
2 do <6 lat	Dawka wyrażana w mg/kg	nd.	1,4 mg/kg (maksymalnie 45 mg)	0,7 mg/kg (maksymalnie 24 mg)
6 miesięcy do <2 lat	Dawka wyrażana w mg/kg	nd.	1,5 mg/kg (maksymalnie 45 mg)	0,75 mg/kg (maksymalnie: 24 mg)
>28 dni do <6 miesięcy	Dawka wyrażana w mg/kg	nd.	0,8 mg/kg (maksymalnie 12 mg)	0,4 mg/kg (maksymalnie 6 mg)

Od urodzenia (38. tydzień ciąży) do ≤28 dni	Dawka wyrażana w mg/kg	nd.	0,4 mg/kg (maksymalnie 6 mg)	0,4 mg/kg (maksymalnie 6 mg)
---	------------------------	-----	------------------------------	------------------------------

nd. = nie dotyczy

<sup>a</sup> Zalecano, aby pacjenci przyjmowali edoksaban (tabletki lub granulki) doustnie raz na dobę, codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletki należało połykać popijając je szklanką wody.

<sup>b</sup> na podstawie czynników klinicznych, takich jak czynność nerek (umiarkowane do ciężkiego upośledzenie czynności nerek z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) odpowiednio 10-20, 20-35, 30-50 mL/minutę/1,73 m<sup>2</sup> dla dzieci w wieku >4 i ≤8 tygodni, >8 tygodni i ≤2 lata oraz >2 i ≤12 lat; eGFR 35-55 mL/minutę/1,73 m<sup>2</sup> dla chłopców >12 i <18 lat; i eGFR 30-50 mL/minutę/1,73 m<sup>2</sup> dla dziewczynek >12 i <18 lat) i jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp (np.: cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna, ketokonazol).

W ramach badania rozdzielono losowo 290 osób: 147 osób przydzielono do grupy edoksabanu, a 143 osoby do grupy kontrolnej otrzymującej leczenie standardowe. 286 spośród tych osób przyjęło co najmniej 1 dawkę badanego leku (zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia; mITT), 145 osób z grupy edoksabanu i 141 osób z grupy kontrolnej. Około połowa wszystkich badanych była płci męskiej (52,4%). Większość stanowili pacjenci rasy białej (177 [61,9%] osób). Średnia masa ciała wynosiła 45,35 kg, a średni indeks masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) 20,4 kg/m<sup>2</sup>. W sumie, 167 (58,4%) pacjentów było w grupie wiekowej 12 do <18 lat, 44 (15,4%) pacjentów w grupie wiekowej 6 do <12 lat, 31 (10,8%) pacjentów w grupie 2 do <6 lat, 28 (9,8%) pacjentów w grupie 6 miesięcy do <2 lat, a 16 (5,6%) pacjentów w grupie 0 do <6 miesięcy. Łącznie 28 (19,3%) dzieci w grupie edoksabanu i 31 (22,0%) dzieci w grupie kontrolnej miało w wywiadzie chorobę nowotworową. Zakrzepicę żył głębokich (DVT, ang. *deep vein thrombosis*) z lub bez zatorowości płucnej (pulmonary embolism; PE) stwierdzono u 125 (86,2%) spośród 145 dzieci w grupie edoksabanu i u 121 (85,8%) spośród 141 dzieci w grupie kontrolnej. Pozostałe przypadki, czyli 20 (13,8%) dzieci w grupie edoksabanu i 20 (14,2%) dzieci w grupie kontrolnej, były to przypadki PE bez DVT. DVT najczęściej zlokalizowana była w kończynach dolnych (50 (34,5%) przypadków w grupie edoksabanu w porównaniu z 44 (31,2%) przypadkami w grupie kontrolnej), kończynach górnych (odpowiednio 22 (15,2%) w porównaniu z 24 (17,0%)) i w zatokach żylnych mózgu (27 (18,6%) w porównaniu z 21 (14,9%)).

Współczynnik ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) dla grupy edoksabanu w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą leczenie standardowe wyniósł 1,01 (95% CI: 0,59 do 1,72). Górna granica 95% CI (1,72) wykroczyła poza zdefiniowany uprzednio margines nie mniejszej skuteczności 1,5, co oznacza, że nie mniejsza skuteczność edoksabanu w porównaniu z leczeniem standardowym nie została potwierdzona (patrz tabela 13).

**Tabela 13.: Potwierdzony złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie skuteczności – główny okres leczenia (populacja analizy mITT)**

	<b>Edoksaban (N = 145)</b>	<b>Standardowe leczenie (N = 141)</b>
Liczba pacjentów ze zdarzeniami (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Objawowa nawrotowa ŻChZZ (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
PE z lub bez DVT (n, %)	0	1 (0,7)
PE zakończona zgonem (n, %)	0	0
PE niezakończona zgonem (n, %)	0	1(0,7)
Tylko DVT (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
DVT zakończona zgonem (n, %)	0	0

DVT niezakończona zgonem (n, %)	4 (2,8)	0
Niewyjaśniony zgon, dla którego nie można wykluczyć ŻChZZ (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Brak zmian lub nasilenie zakrzepicy na podstawie badań obrazowych (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Współczynnik ryzyka <sup>a</sup>	1,01	-
2-stronny 95% CI dla współczynnika ryzyka	(0,59; 1,72)	-

CI = przedział ufności; DVT = zakrzepica żył głębokich; mITT = zgodnie z zamiarem leczenia po modyfikacji;

PE = zatorowość płucna; ŻChZZ = żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

<sup>a</sup> Współczynnik ryzyka dla edoksabanu w porównaniu ze standardowym leczeniem.

Uwaga: Potwierdzony pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w ocenie skuteczności obejmuje objawową nawrotową ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ oraz brak zmian lub nasilenie zakrzepicy na podstawie badań obrazowych.

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie bezpieczeństwa był złożony punkt końcowy obejmujący duże krwawienie oraz istotne klinicznie krwawienie inne niż duże (CRNM ang. *clinically relevant non-major*), występujące w głównym okresie leczenia (3 miesiące + 3 dni).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiały się podobnie dla grupy edoksabanu i grupy leczenia standardowego. U 3 (2,1%) osób w grupie edoksabanu i 5 (3,5%) osób w grupie kontrolnej wystąpiło co najmniej 1 zweryfikowane, potwierdzone zdarzenie o charakterze dużego krwawienia lub krwawienia CRNM w głównym okresie leczenia i podczas 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 doustnym tabletek. 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 oraz Hokusai-VTE, jak też w badaniach bezpieczeństwa stosowania i skuteczności 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<sub>max</sub> po podaniu 60 mg edoksabanu doustnie w postaci rozkruszonej tabletki wymieszanej z przecierem z jabłek lub za pomocą sondy nosowo-żołądkowej w postaci zawieszony 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), sprzężanie 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/godzinę; 50% jest usuwane przez nerki (11 L/godzinę). 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.

### Linijowość/ nielinijowość

U zdrowych ochotników 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 3 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 było większe 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 edobaksanu po podaniu (j.m./mL) <sup>1</sup>	Aktywność anty-Xa edobaksanu przed podaniem (j.m./mL) <sup>2</sup>
Mediana [zakres 2,5 – 97,5%]			
<b>Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej: niezastawkowe migotanie przedsionków</b>			
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]
<b>Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej (żylny chorobie zakrzepowo-zatorowej, ŻChZZ)</b>			
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

<sup>1</sup> Wartość po podaniu jest odpowiednikiem C<sub>max</sub> (próbki były pobierane po upływie 1-3 godzin od podania edoksabanu)

<sup>2</sup> Wartość przed podaniem jest odpowiednikiem C<sub>min</sub>

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).

#### *Płęć*

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w głównym badaniu 3 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*

Farmakokinetykę edoksabanu oceniono u 208 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w 3 badaniach klinicznych (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE i badanie PK/PD z pojedynczą dawką) wykorzystując populacyjne modelowanie farmakokinetyki (PopPK). Do analizy PopPK włączono dane farmakokinetyczne 141 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży uczestniczących w badaniach Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE. Ekspozycja na edoksaban u dzieci i młodzieży mieściła się w zakresie ekspozycji obserwowanej u dorosłych, ale u nastolatków w wieku od 12 do <18 lat stwierdzono ekspozycję zmniejszoną o 20–30% w porównaniu z dorosłymi, którzy otrzymywali edoksaban w tabletkach 60 mg. W badaniach Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE obserwowane średnie geometryczne najmniejszej ekspozycji przed kolejną dawką edoksabanu w populacji dzieci i młodzieży wynosiły: 7,8 ng/mL u dzieci w wieku 0 do <6 miesięcy (N = 9), 8,6 ng/mL u dzieci w wieku 6 miesięcy do <2 lat (N = 19), 7,4 ng/mL u dzieci w wieku 2 do <6 lat (N = 36), 13,7 ng/mL u dzieci w wieku 6 do <12 lat (N = 38) i 10,8 ng/mL u młodzieży w wieku 12 do <18 lat (N = 39).

#### *Masa ciała*

W analizie farmakokinetyki populacyjnej w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 w niezastawkowym migotaniu przedsionków (NVAF), wartości  $C_{max}$  i AUC u pacjentów z medianą masy ciała (55 kg) zwiększały się odpowiednio o 40% i 13% w porównaniu z pacjentami z medianą większej masy ciała (84 kg). W badaniach klinicznych III fazy (zarówno we wskazaniu NVAF jak i ŻChZZ) u pacjentów z wagą ciała  $\leq 60$  kg stosowano dawkę edoksabanu zmniejszoną o 50% i obserwowano podobną skuteczność i mniej krwawień niż podczas stosowania warfaryny.

#### Zależności farmakokinetyka/farmakodynamika

Wartości PT, INR, APTT i anty-Xa wykazują korelację liniową ze stężeniami edoksabanu u dorosłych. Korelację liniową obserwowano też między aktywnością anty-Xa a stężeniami edoksabanu w osoczu u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18. lat. Generalnie zależności PK-PD u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18. lat były podobne jak u dorosłych z ŻChZZ. Zmienność PD była jednak przyczyną znacznej niepewności 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 masy ciała. 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<sup>2</sup>. 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

Mannitol (E421)  
Hydroksypropyloceluloza (E463)  
Krospowidon (E1202)  
Skrobia żelowana (kukurydziana)  
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)  
Stearynian magnezu (E470b)

#### Kymbek, 15 mg, tabletki powlekane

##### Otoczka tabletki

Karmeloza sodowa (E466)  
Maltodekstryna  
Glukoza jednowodna  
Lecytyna (sojowa) (E322)  
Wapnia węglan (E170)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

#### Kymbek, 30 mg, tabletki powlekane

##### Otoczka tabletki

Karmeloza sodowa (E466)  
Maltodekstryna  
Glukoza jednowodna  
Lecytyna (sojowa) (E322)  
Wapnia węglan (E170)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

#### Kymbek, 60 mg, tabletki powlekane

##### Otoczka tabletki

Karmeloza sodowa (E466)  
Maltodekstryna  
Glukoza jednowodna  
Lecytyna (sojowa) (E322)  
Wapnia węglan (E170)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Kymbek jest dostępny w przezroczystych, bezbarwnych blistrach Aluminium-PVC/PE/PVDC lub butelkach z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE).

Blistry:

Kymbek, 15 mg, 30 mg i 60 mg, tabletki powlekane:

Każde opakowanie produktu Kymbek zawiera 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych w przezroczystych, bezbarwnych blistrach Aluminium-PVC/PE/PVDC.

Każde opakowanie produktu Kymbek zawiera 10 x 1, 50 x 1 lub 100 x 1 tabletek powlekanych w przezroczystych, bezbarwnych blistrach Aluminium-PVC/PE/PVDC z perforacjami oddzielającymi pojedyncze dawki.

Butelki:

Kymbek 15 mg, 30 mg i 60 mg, tabletki powlekane:

Białe butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z białą zakrętką z polipropylenu (PP) zabezpieczającą przed dostępem dzieci, zawierające 90 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.

Podanie przez sondy dojelitowe jest możliwe przy użyciu sond dojelitowych o średnicy do 12Fr i długości 49 cali. Jedną tabletkę edoksabanu należy rozgnieść, zawiesić w 75 mL wody i podać natychmiast przez sondę dojelitową, po czym przepłukać ją trzema porcjami po 55 mL wody, użytymi do płukania mózdzierza i tłuczka. Podanie powinno być wykonywane wyłącznie przy użyciu wody. Nie są wymagane żadne specjalne środki ostrożności dla opiekunów i pracowników służby zdrowia.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Egis Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38  
1106 Budapeszt  
Węgry

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Kymbek, 15 mg pozwolenie nr: 28876

Kymbek, 30 mg pozwolenie nr: 28877

Kymbek, 60 mg pozwolenie nr: 28878

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.02.2025

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

07.11.2025