

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lixiana 15 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Pomarańczowe, zaokrąglone tabletki powlekane (6,7 mm średnicy), z wytłoczonym „DSC L15”.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie 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 należy kontynuować długoterminowo.

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

Zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę po wstępnym leczeniu lekiem

przeciwwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez co najmniej 5 dni (patrz punkt 5.1). Podczas wstępnego leczenia lekiem przeciwwzakrzepowym 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/min)
- mała masa ciała ≤ 60 kg
- jednoczesne stosowanie następujących inhibitorów glikoproteiny P (P-gp): cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna lub ketokonazol.

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

Wskazówki dotyczące dawkowania		
Zalecana dawka		60 mg 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/min)</i>	30 mg raz na dobę
Mała masa ciała	≤ 60 kg	
Inhibitory P-gp	<i>Cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna, ketokonazol</i>	

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Lixiana, 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 produkt Lixiana oraz z produktu Lixiana na inny produkt leczniczy

Nieprzerwane leczenie przeciwzakrzepowe jest ważne dla pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz ŻChZZ. Mogą zaistnieć sytuacje wymagające zmiany w leczeniu przeciwzakrzepowym (Tabela 2).

Tabela 2: Zmiana leczenia

Zmiana na produkt Lixiana		
Z	Na	Zalecenia
Antagonista witaminy K	Lixiana	Przerwać stosowanie antagonisty witaminy K i rozpocząć stosowanie produktu Lixiana, gdy wskaźnik INR $\leq 2,5$.
Doustne leki przeciwzakrzepowe inne niż antagoniści witaminy K <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rywaroksaban • apiksaban 	Lixiana	Przerwać stosowanie dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu i rozpocząć stosowanie produktu Lixiana w czasie przyjęcia kolejnej dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).
Leki przeciwzakrzepowe podawane pozajelitowo	Lixiana	Tych produktów leczniczych nie należy stosować jednocześnie. Leki przeciwzakrzepowe podawane podskórnie (np.: heparyna małocząsteczkowa, fondaparynuks): Przerwać stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego podskórnie i rozpocząć stosowanie produktu Lixiana w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki leku przeciwzakrzepowego podawanego podskórnie.
		Niefrakcjonowana heparyna podawana dożylnie: Przerwać infuzję i rozpocząć stosowanie produktu Lixiana 4 godziny później.

Zmiana z produktu Lixiana		
Z	Na	Zalecenia
Lixiana	Antagonista witaminy K	<p>Istnieje potencjalne ryzyko niewłaściwego działania przeciwzakrzepowego podczas zmiany leczenia z produktu Lixiana na antagonistę witaminy K. Należy zapewnić nieprzerwane i odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe podczas zmiany leczenia na inny lek przeciwzakrzepowy.</p> <p><i>Lek doustny:</i> pacjentom przyjmującym dawkę 60 mg, podać produkt Lixiana 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/min), mała masa ciała lub stosowanie określonych inhibitorów P-gp), podać produkt Lixiana w dawce 15 mg raz na dobę razem z odpowiednią dawką antagonisty witaminy K.</p> <p>Pacjenci nie powinni przyjmować dawki nasycającej antagonisty witaminy K, aby szybko osiągnąć wartość wskaźnika INR pomiędzy 2 a 3. Zaleca się podanie dawki podtrzymującej antagonisty witaminy K, jeśli pacjent przyjmował wcześniej lek z tej grupy lub zastosowanie odpowiedniego schematu leczenia antagonistą witaminy K z uwzględnieniem wartości wskaźnika INR i lokalnej praktyki.</p> <p>W momencie uzyskania wartości wskaźnika INR $\geq 2,0$, należy przerwać stosowanie produktu Lixiana. U większości pacjentów (85%) uzyskanie wartości INR $\geq 2,0$ jest możliwe w ciągu 14 dni jednoczesnego podawania produktu Lixiana oraz antagonisty witaminy K. Zaleca się przerwanie stosowania produktu Lixiana 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, krótko przed podaniem dobowej dawki produktu Lixiana, w celu zminimalizowania wpływu produktu Lixiana na pomiar wartości wskaźnika INR. Jednoczesne stosowanie produktu Lixiana oraz antagonisty witaminy K może prowadzić do wzrostu wartości wskaźnika INR mierzonych po podaniu produktu Lixiana nawet o 46%.</p>

Zmiana z produktu Lixiana		
Z	Na	Zalecenia
		<i>Lek podawany pozajelitowo:</i> Przerwać stosowanie produktu Lixiana i podać lek przeciwzakrzepowy pozajelitowo oraz antagonistę witaminy K w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki produktu Lixiana. W momencie uzyskania stabilnej wartości $INR \geq 2,0$, należy przerwać stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo i kontynuować stosowanie antagonisty witaminy K.
Lixiana	Doustne leki przeciwzakrzepowe inne niż antagoniści witaminy K	Przerwać stosowanie produktu Lixiana i rozpocząć stosowanie leku przeciwzakrzepowego innego niż antagonistę witaminy K w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki produktu Lixiana.
Lixiana	Leki przeciwzakrzepowe podawane pozajelitowo	Leków nie należy stosować jednocześnie. Przerwać stosowanie produktu Lixiana i rozpocząć stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki produktu Lixiana.

Szczególne grupy pacjentów

Ocena czynności nerek

- Czynność nerek należy ocenić u wszystkich pacjentów poprzez obliczenie klirensu kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia produktem Lixiana w celu: wykluczenia pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min), zastosowania prawidłowej dawki produktu Lixiana u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-50 ml/min (30 mg raz na dobę), u pacjentów z klirensem kreatyniny > 50 ml/min (60 mg raz na dobę) oraz decydując o zastosowaniu produktu Lixiana 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 stosowania określonych produktów leczniczych).

Metodą stosowaną do oszacowania czynności nerek (klirens kreatyniny w ml/min) podczas rozwoju klinicznego produktu Lixiana była metoda Cockcrofta-Gaulta. Wzór ma następującą postać:

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

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

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w mg/dl:

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

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $> 50 - 80$ ml/min), zalecana dawka to 60 mg produktu Lixiana raz na dobę.

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

Nie zaleca się stosowania produktu Lixiana u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) lub pacjentów dializowanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Nie zaleca się stosowania produktu Lixiana 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 produktu Lixiana raz na dobę (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Lixiana u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

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

Masa ciała

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Zmniejszenie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Płeć

Zmniejszenie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Lixiana u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

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 poważnych krwawień. Obejmują one czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem 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, żylna-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne 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

Produkt Lixiana 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 produktu Lixiana w dawce 30 mg (pacjenci z jednym lub więcej czynnikami klinicznym wpływającym na zwiększenie ekspozycji, patrz tabela 1) na antagonistę witaminy K z odpowiednią dawką antagonisty witaminy K (patrz tabela 2, punkt 4.2).

Ryzyko krwotoku

Edoksaban zwiększa ryzyko krwawienia i może powodować ciężkie, potencjalnie śmiertelne krwawienie. Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia zaleca się ostrożne stosowanie produktu Lixiana. Należy przerwać stosowanie produktu Lixiana 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, moczowo-płciowego) i niedokrwistość. Dlatego, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by 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 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).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Nie zaleca się stosowania produktu Lixiana u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności 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). Dlatego edoksaban może być stosowany u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim klirensiem kreatyniny 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 produktu Lixiana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Lixiana 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 produktu Lixiana w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 oraz 5.2). Przed rozpoczęciem produktu Lixiana należy przeprowadzić badania oceniające czynność wątroby. Zaleca się okresowe kontrolowanie czynności wątroby u pacjentów stosujących produkt Lixiana 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 produktu Lixiana. Wskazane jest, aby był to okres przynajmniej 24 godzin przed zabiegiem.

Podczas podejmowania decyzji o opóźnieniu zabiegu do momentu upływu 24 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu Lixiana należy ocenić zwiększone ryzyko krwawienia wobec konieczności pilnego przeprowadzenia zabiegu. Należy wznowić stosowanie produktu Lixiana 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 produkt Lixiana podawany doustnie raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Leki przeciwzakrzepowe, przeciwplatekcyjne i trombolityczne

Jednoczesne stosowanie leków wpływających na hemostazę może zwiększyć ryzyko krwawienia. Dotyczy to kwasu acetylosalicylowego, inhibitorów receptora płytkowego P2Y₁₂, innych leków

przeciwwkrzepowych, leczenia fibrynolitycznego 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 wszczęcia 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 u tych pacjentów.

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

Produkt Lixiana 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.

Laboratoryjne wskaźniki krzepnięcia

Pomimo że leczenie edoksabaniem nie wymaga rutynowego monitorowania, działanie przeciwwkrzepowe może być ocenione za pomocą skalibrowanego, ilościowego 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), INR oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Zmiany wyników badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, były jednak małe i wykazywały wysoką zmienność, a przez to nie mogą być stosowane do monitorowania działania przeciwwkrzepowego edoksabanu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Edoksaban jest wchłaniany głównie w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Dlatego, leki 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, takimi jak cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna, ketokonazol, chinidyna lub werapamil powodowało zwiększenie stężenia esoksabanu 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 HIV.

Produkt Lixiana 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 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%.

Produkt Lixiana 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 zwiększenia 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.

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 zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) 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 oraz 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 produktu Lixiana z digoksyną nie wymaga zmiany dawki.

Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi i NLPZ

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

Podczas badań klinicznych, jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (mała dawka ≤ 100 mg/dobę), innych leków przeciwplatek oraz pochodnych tienopirydyny było dozwolone i prowadziło do około dwukrotnego zwiększenia częstości występowania ciężkich krwawień

w porównaniu do braku stosowania wymienionych leków, jednak podobne zwiększenie częstości obserwowano zarówno w grupie otrzymującej edoksaban, jak i w grupie otrzymującej warfarynę (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (≤ 100 mg) nie wpływało na maksymalną oraz całkowitą ekspozycję na edoksaban po podaniu pojedynczym lub w stanie stacjonarnym.

Edoksaban może być stosowany jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (≤ 100 mg/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 przeciwplatekowego 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 jednoczesnego stosowania NLPZ oraz edoksabanu przez dłuższy okres czasu.

Wpływ edoksabanu na inne leki

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

Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności edoksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że edoksaban przenika przez łożysko, stosowanie produktu Lixiana jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności edoksabanu u matek karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że edoksaban przenika do mleka. Z tego względu stosowanie produktu Lixiana jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo edoksabanu oceniono w dwóch badaniach 3 fazy obejmujących 21 105 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (badanie ENGAGE AF-TIMI 48) oraz 8 292 pacjentów z ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna) (badanie Hokusai-VTE).

Średni okres ekspozycji na edoksaban w dawce 60 mg (oraz 30 mg po zmniejszeniu dawki) wynosił 2,5 roku u 7 012 pacjentów w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 oraz 251 dni u 4 118 pacjentów w badaniu Hokusai-VTE. Działania niepożądane wystąpiły u 2 256 pacjentów (32,2%) przyjmujących edoksaban w dawce 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 oraz u 1 249 pacjentów (30,3%) w badaniu Hokusai-VTE.

W obydwu badaniach, stosując zatwierdzone określenia, najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z krwawieniem podczas stosowania edoksabanu w dawce 60 mg były krwawienie do tkanek miękkich w obrębie skóry (do 5,9%) oraz krwawienie z nosa (do 4,7%), podczas gdy krwawienie z pochwy (9,0%) było najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z krwawieniem wyłącznie w badaniu Hokusai-VTE.

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

Innymi, często występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem edoksabanu były niedokrwistość, wysypka oraz nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 3 przedstawia listę działań niepożądanych w dwóch głównych badaniach 3 fazy w grupie pacjentów z ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna) (badanie Hokusai-VTE) oraz z migotaniem przedsionków (badanie ENGAGE AF-TIMI 48), zestawione dla obydwu wskazań. Działania niepożądane zostały podzielone zgodnie z Klasyfikacją Układów i Narządów oraz częstością występowania, z użyciem poniższej konwencji:

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

Tabela 3: Działania niepożądane w niezastawkowym migotaniu przedsionków i ŻChZZ

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Obrzęk alergiczny	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często
Krwotok podpajęczynówkowy	Rzadko
Zaburzenia oka	
Krwotok spojówkowy/twardówkowy	Niezbyt często
Krwotok wewnątrzgałkowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Krwotok do worka osierdziowego	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Zaburzenia naczyniowe	
Inne krwotoki	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Krwawienie z nosa	Często
Krwioplucie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Krwotok w dolnym odcinku przewodu pokarmowego	Często
Krwotok w górnym odcinku przewodu pokarmowego	Często
Krwotok w jamie ustnej/gardle	Często
Nudności	Często
Krwotok pozaotrzewnowy	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Często
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	Często
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparginowej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok do tkanek miękkich w obrębie skóry	Często
Wysypka	Często
Świąd	Często
Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwawienie domięśniowe (bez zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych)	Rzadko
Krwotok wewnątrzstawowy	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Krwiomocz makroskopowy/ krwawienie z cewki moczowej	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Krwotok z pochwy ¹	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu wkłucia	Często
Badania diagnostyczne	
Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok w miejscu zabiegu chirurgicznego	Niezbyt często
Krwotok podtwardówkowy	Rzadko
Krwotok związany z przeprowadzonym zabiegiem	Rzadko

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie produktu Lixiana 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 Postępowanie w przypadku krwawienia). 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 ryzyko krwotoku w punkcie 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 produktu Lixiana zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 leków 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 krwotoczego 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) w dawce 50 j.m./kg pozwala na zniesienie działania produktu Lixiana 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 poważnych 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 przeciwzakrzepowe działanie edoksabanu.

Nie ma doświadczenia ze środkami hamującymi fibrynolizę (kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy) u pacjentów przyjmujących edoksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leków przeciwkrwotocznych o działaniu ogólnym (desmopresyna, aprotynina) u pacjentów przyjmujących edoksaban. Ze względu na duży stopień wiązania z białkami osocza krwi, edoksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**.

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 trombin, wydłuża czas krzepnięcia oraz zmniejsza ryzyko powstawania zakrzepów.

Działanie farmakodynamiczne

Edoksaban charakteryzuje się szybkim początkiem działania farmakodynamicznego, następującym w ciągu 1 - 2 godzin, co odpowiada maksymalnej ekspozycji na edoksaban w osoczu (C_{max}). Działanie farmakodynamiczne mierzone za pomocą testu anty - Xa jest przewidywalne i skorelowane z dawką i stężeniem edoksabanu. W wyniku hamowania aktywności czynnika Xa, edoksaban wydłuża również czas krzepnięcia w standardowych testach, takich jak czas protrombinowy (PT) oraz czas częściowej 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 czas protrombinowy (PT) oraz inne biomarkery krzepnięcia (np. anty-FXa, 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 wyższą aktywność 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, będących w grupie umiarkowanego ryzyka udaru oraz systemowych zdarzeń zakrzepowych.

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 CHADS₂ 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/min), mała masa ciała (≤ 60 kg) lub jednoczesne stosowanie specyficznego inhibitora P-gp (werapamil, chinidyna, dronedaron).

Pierwszorzędowy końcowy punkt obejmował udar i systemowe zdarzenie zakrzepowe. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały: złożenie udaru, systemowego zdarzenia zakrzepowego oraz śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe, które jest złożeniem zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru niezakończony zgonem, systemowego zdarzenia zakrzepowego niezakończony zgonem oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z powodu krwawienia, złożenie udaru, systemowego zdarzenia zakrzepowego oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Mediana ekspozycji na lek 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 równoważności edoksabanu wobec warfaryny pod względem pierwszego udaru lub systemowego zdarzenia zakrzepowego, które wystąpiły podczas leczenia lub wciągu 3 dni od przyjęcia ostatniej dawki w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia. Edoksaban w dawce 60 mg był równoważny warfarynie w pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności, udaru lub systemowego zdarzenia zakrzepowego (górną granicą 97,5% CI współczynnika ryzyka był poniżej określonej przed rozpoczęciem badania granicy równoważności 1,38) (Tabela 4).

Tabela 4: Udary i systemowe zdarzenia zakrzepowe 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)
Pierwszy udar/systemowe zdarzenie zakrzepowe^a		
n	182	232
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63, 0,99)	
wartość p dla równoważności ^c	<0,0001	
Pierwszy udar niedokrwienny		
n	135	144
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75, 1,19)	
Pierwszy udar krwotoczny		
n	40	76
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36, 0,78)	
Pierwsze systemowe zdarzenie zakrzepowe		
n (%/rok) ^a	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.

- ^a Pojedynczy pacjent może być ujęty w kilku wierszach tabeli.
^b Częstość występowania zdarzeń (%/rok) jest obliczana jako liczba zdarzeń/ekspozycja w pacjento-latach.
^c Dwustronna wartość p opiera się na granicy równoważności równej 1,38.

W całkowitym okresie badania, w populacji z zamiarem leczenia (analiza przeprowadzona w celu wykazania przewagi), potwierdzony udar lub systemowe zdarzenie zakrzepowe 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 przewagi).

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 pierwszorzędowego 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, wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny, cukrzycę oraz stosowanie inhibitorów P-gp były generalnie spójne pod względem pierwszorzędowych wyników oceny skuteczności całej populacji objętej badaniem.

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

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

W tabeli 5 przedstawiono liczbę udarów niedokrwienych/systemowych zdarzeń zakrzepowych, 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 niedokrwienych/systemowych zdarzeń zakrzepowych 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/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7 012)			Warfaryna (N = 7 012)			HR (95% CI)
	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	
≥ 30 do ≤ 50	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
> 50 do ≤ 70	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
> 70 do ≤ 90	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
> 90 do ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
> 110 do ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Oznaczenia: N = liczba pacjentów w populacji zgodnej z zamiarem leczenia w całkowitym okresie badania, n = liczba pacjentów w podgrupie

*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 przewagi zostało przeprowadzone w całkowitym okresie trwania badania zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Udar oraz systemowe zdarzenia zakrzepowe 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 przewagi)].

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 zakrzepowych 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 zakrzepowych 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 \leq 50 ml/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68, 0,97)]; klirens kreatyniny $>$ 50 do $<$ 80 ml/min [HR (95% CI): 0,87 (0,75, 1,02)]; klirens kreatyniny \geq 80 ml/min [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 \leq 50 ml/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65, 0,99)]; klirens kreatyniny $>$ 50 do $<$ 80 ml/min [HR (95% CI): 0,75 (0,62, 0,90)]; klirens kreatyniny \geq 80 ml/min [HR (95% CI): 1,16 (0,92, 1,46)].

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny bezpieczeństwa stosowania było poważne krwawienie.

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

Obserwowano również istotne zmniejszenie występowania śmiertelnych krwawień w grupie pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu w porównaniu do pacjentów otrzymujących warfarynę (odpowiednio 0,21% i 0,38%) [HR (95% CI): 0,55 (0,36, 0,84); $p = 0,0059$ dla przewagi], 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 badania

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

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

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

^b Krwotok śródczaszkowy obejmuje pierwotny udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwotok zewnątrz/podtwardówkowy oraz udar niedokrwieny z konwersją na poważny udar krwotoczny. Wszystkie przypadki krwotoku śródczaszkowego zgłoszone za pomocą formularza eCRF potwierdzonego krwawienia mózgowo-naczyniowego oraz krwawienia innego niż krwawienie śródczaszkowe potwierdzone przez orzecznika zostały wliczone do sumy przypadków krwawienia śródczaszkowe.

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

Uwaga: Jeden 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 poważnych, 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 poważnych krwawień w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezpieczeństwa w trakcie badania^a

Podgrupa według klirensu kreatyniny (ml/min)	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 badania^a

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

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

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

Oznaczenia: N = liczba pacjentów w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia w całkowitym okresie badania, n = liczba pacjentów w podgrupie

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

^a W trakcie badania: Czas od podania pierwszej dawki badanego leku 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 poważne krwawienie, w porównaniu do 166 pacjentów (4,85%) 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 zakrzepowe, poważne 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) został zaprojektowany w celu wykazania skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania edoksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej oraz w profilaktyce nawracającej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej.

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

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

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

oraz 12 miesięcy dla 1 643 pacjentów (40,5%) w grupie edoksabanu wobec 1 659 pacjentów (40,4%) w grupie warfaryny.

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 złożenie wyniku leczenia nawracającej ŻChZZ oraz całkowitej śmiertelności.

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/min), masa ciała \leq 60 kg, jednoczesne stosowanie określonego inhibitora P-gp.

W badaniu Hokusai-VTE (Tabela 10) wykazano, że edoksaban jest równoważny warfarynie pod względem pierwszorzędowego wyniku oceny skuteczności, nawracającej ŻChZZ, która wystąpiła u 130 spośród 4 118 pacjentów (3,2%) w grupie edoksabanu wobec 146 pacjentów spośród 4 122 (3,5%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,89 (0,70, 1,13); $p < 0,0001$ dla równoważności]. 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 badania

Pierwszorzędowy punkt końcowy ^a	Edoksaban 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) (N = 4 118)	Warfaryna (N = 4 122)	Edoksaban wobec warfaryny HR (95% CI) ^b wartość p ^c
Wszyscy pacjenci z objawową, nawracającą ŻChZZ ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) wartość p < 0,0001 (równoważność)
Zatorowość płucna z zakrzepicą żył głębokich lub bez	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.

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

^b Współczynnik ryzyka oraz dwustronny przedział ufności wyznaczono wykorzystując model regresji hazardu proporcjonalnego Coxa, uwzględniający leczenie oraz następujące czynniki stratyfikacji randomizacji jako zmienne towarzyszące: postawioną diagnozę (zatorowość płucna z zakrzepicą żył głębokich lub bez, wyłącznie zakrzepica żył głębokich), wyjściowe czynniki

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

^c Wartość p dla określonej wcześniej granicy równoważności 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 NT-proBNP na ≥ 500 pg/ml. Pierwszorzędowy wynik oceny skuteczności stwierdzono u 14 pacjentów (3,1%) w grupie edoksabanu oraz u 30 pacjentów (6,2%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,50 (0,26, 0,94)].

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

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z ŻChZZ (zakrzepicą żył głębokich oraz zatorowością płucną w badaniu Hokusai-VTE)

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny bezpieczeństwa stosowania było istotne klinicznie krwawienie (ciężkie krwawienie lub istotne klinicznie krwawienie klinicznym, inne niż poważne).

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

Obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka na korzyść edoksabanu w porównaniu z warfaryną pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego oceny bezpieczeństwa stosowania, istotne klinicznie krwawienia, złożenia poważnego krwawienia lub istotnego klinicznie krwawienia innego niż poważne, który 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 przewagi].

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

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

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

^a W trakcie badania: Czas od podania pierwszej dawki badanego leku do ostatniej dawki plus 3 dni.

^b Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny bezpieczeństwa stosowania: Istotne klinicznie krwawienie (złożenie poważnego oraz istotne klinicznie krwawienia innego niż poważne).

Analiza podgrup w badaniu Hokusai-VTE wykazała, że u 58 pacjentów (7,9%) z grupy, w której dawka edoksabanu została zmniejszona do 30 mg (masa ciała ≤ 60 kg, umiarkowane zaburzenie czynności nerek lub jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp), wystąpiło poważne krwawienie lub istotne klinicznie krwawienie inne niż poważne, 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, poważne 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.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań edoksabanu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w profilaktyce zakrzepicy tętniczej, leczeniu zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz profilaktyce zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Edoksaban wchłania się i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 do 2 godzin. Całkowita biodostępność wynosi około 62%. Pokarm zwiększa maksymalną ekspozycję w różnym stopniu, ma to jednak minimalny wpływ na całkowitą ekspozycję. W badaniach ENGAGE AF-TIMI 48 oraz Hokusai-VTE 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.

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, transporter anionów organicznych OAT1 lub OAT3 lub transporter kationów organicznych OCT2. Aktywny metabolit jest substratem dla OATP1B1.

Eliminacja

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

Liniowość lub nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci 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.

Płeć

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 żółtej jest porównywalna do obserwowanej u pacjentów rasy innej niż żółta.

Zaburzenia czynności nerek

Wartość AUC u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny > 50 - 80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 - 50 ml/min) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny < 30 ml/min, 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 anti-FXa, niezależnie od czynności nerek.

U pacjentów z krańcowym stadium niewydolności 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/min), w porównaniu do pacjentów z normalną czynnością nerek.

Aktywność anti-FXa w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny

W Tabeli 12, poniżej, przedstawiono aktywność anti-FXa edoksabanu w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w poszczególnych wskazaniach.

Tabela 12: Aktywność anti-FXa edoksabanu w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny

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

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

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

² Wartość przed podaniem jest odpowiednikiem C_{\min}

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

Hemodializa

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).

Masa ciała

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wartości PT, INR, APTT oraz anty-Xa są w liniowej zależności od stężenia edoksabanu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic.

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

Edoksaban przenikał do mleka szczurzego.

Ocena ryzyka dla środowiska

Substancja czynna, edoksabanu tosyłan, 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)
Skrobia żelowana
Krospowidon
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka:

Hypromeloza (E464)
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Wosk Carnauba
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (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

Blistry PVC/aluminium. Pudełko tekturowe zawierające 10 tabletek powlekanych.
Perforowany blister podzielony na dawki pojedyncze PVC/Aluminium 10 x 1 tabletki powlekane

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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/993/001

EU/1/15/993/016

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lixiana 30 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Różowe, zaokrąglone tabletki powlekane (8,5 mm średnicy), z wytłoczonym „DSC L30”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie 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 należy kontynuować długoterminowo.

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

Zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę po wstępnym leczeniu lekiem

przeciwwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez co najmniej 5 dni (patrz punkt 5.1). Podczas wstępnego leczenia lekiem przeciwwzakrzepowym 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/min)
- mała masa ciała ≤ 60 kg
- jednoczesne stosowanie następujących inhibitorów glikoproteiny P (P-gp): cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna lub ketokonazol.

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

Wskazówki dotyczące dawkowania		
Zalecana dawka		60 mg 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/min)</i>	30 mg raz na dobę
Mała masa ciała	≤ 60 kg	
Inhibitory P-gp	<i>Cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna, ketokonazol</i>	

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Lixiana, 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 produkt Lixiana oraz z produktu Lixiana na inny produkt leczniczy

Nieprzerwane leczenie przeciwzakrzepowe jest ważne dla pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz ŻChZZ. Mogą zaistnieć sytuacje wymagające zmiany w leczeniu przeciwzakrzepowym (Tabela 2).

Tabela 2: Zmiana leczenia

Zmiana na produkt Lixiana		
Z	Na	Zalecenia
Antagonista witaminy K	Lixiana	Przerwać stosowanie antagonisty witaminy K i rozpocząć stosowanie produktu Lixiana, gdy wskaźnik INR $\leq 2,5$.
Doustne leki przeciwzakrzepowe inne niż antagoniści witaminy K <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rywaroksaban • apiksaban 	Lixiana	Przerwać stosowanie dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu i rozpocząć stosowanie produktu Lixiana w czasie przyjęcia kolejnej dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).
Leki przeciwzakrzepowe podawane pozajelitowo	Lixiana	Tych produktów leczniczych nie należy stosować jednocześnie. Leki przeciwzakrzepowe podawane podskórnie (np.: heparyna małocząsteczkowa, fondaparynuks): Przerwać stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego podskórnie i rozpocząć stosowanie produktu Lixiana w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki leku przeciwzakrzepowego podawanego podskórnie.
		Niefrakcjonowana heparyna podawana dożylnie: Przerwać infuzję i rozpocząć stosowanie produktu Lixiana 4 godziny później.

Zmiana z produktu Lixiana		
Z	Na	Zalecenia
Lixiana	Antagonista witaminy K	<p>Istnieje potencjalne ryzyko niewłaściwego działania przeciwzakrzepowego podczas zmiany leczenia z produktu Lixiana na antagonistę witaminy K. Należy zapewnić nieprzerwane i odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe podczas zmiany leczenia na inny lek przeciwzakrzepowy.</p> <p><i>Lek doustny:</i> pacjentom przyjmującym dawkę 60 mg, podać produkt Lixiana 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/min), mała masa ciała lub stosowanie określonych inhibitorów P-gp), podać produkt Lixiana w dawce 15 mg raz na dobę razem z odpowiednią dawką antagonisty witaminy K.</p> <p>Pacjenci nie powinni przyjmować dawki nasycającej antagonisty witaminy K, aby szybko osiągnąć wartość wskaźnika INR pomiędzy 2 a 3. Zaleca się podanie dawki podtrzymującej antagonisty witaminy K, jeśli pacjent przyjmował wcześniej lek z tej grupy lub zastosowanie odpowiedniego schematu leczenia antagonistą witaminy K z uwzględnieniem wartości wskaźnika INR i lokalnej praktyki.</p> <p>W momencie uzyskania wartości wskaźnika INR $\geq 2,0$, należy przerwać stosowanie produktu Lixiana. U większości pacjentów (85%) uzyskanie wartości INR $\geq 2,0$ jest możliwe w ciągu 14 dni jednoczesnego podawania produktu Lixiana oraz antagonisty witaminy K. Zaleca się przerwanie stosowania produktu Lixiana 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, krótko przed podaniem dobowej dawki produktu Lixiana, w celu zminimalizowania wpływu produktu Lixiana na pomiar wartości wskaźnika INR. Jednoczesne stosowanie produktu Lixiana oraz antagonisty witaminy K może prowadzić do wzrostu wartości wskaźnika INR mierzonego po podaniu produktu Lixiana nawet o 46%.</p>

Zmiana z produktu Lixiana		
Z	Na	Zalecenia
		<i>Lek podawany pozajelitowo:</i> Przerwać stosowanie produktu Lixiana i podać lek przeciwzakrzepowy pozajelitowo oraz antagonistę witaminy K w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki produktu Lixiana. W momencie uzyskania stabilnej wartości $INR \geq 2,0$, należy przerwać stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo i kontynuować stosowanie antagonisty witaminy K.
Lixiana	Doustne leki przeciwzakrzepowe inne niż antagoniści witaminy K	Przerwać stosowanie produktu Lixiana i rozpocząć stosowanie leku przeciwzakrzepowego innego niż antagonistę witaminy K w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki produktu Lixiana.
Lixiana	Leki przeciwzakrzepowe podawane pozajelitowo	Leków nie należy stosować jednocześnie. Przerwać stosowanie produktu Lixiana i rozpocząć stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki produktu Lixiana.

Szczególne grupy pacjentów

Ocena czynności nerek

- Czynność nerek należy ocenić u wszystkich pacjentów poprzez obliczenie klirensu kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia produktem Lixiana w celu: wykluczenia pacjentów z końcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min), zastosowania prawidłowej dawki produktu Lixiana u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15-50 ml/min (30 mg raz na dobę), u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 50 ml/min (60 mg raz na dobę) oraz decydując o zastosowaniu produktu Lixiana u pacjentów z podwyższonym klirensiem 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 stosowania określonych produktów leczniczych).

Metodą stosowaną do oszacowania czynności nerek (klirens kreatyniny w ml/min) podczas rozwoju klinicznego produktu Lixiana była metoda Cockcrofta-Gaulta. Wzór ma następującą postać:

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

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

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w mg/dl:

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

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnym zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $> 50 - 80$ ml/min), zalecana dawka to 60 mg produktu Lixiana raz na dobę.

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

Nie zaleca się stosowania produktu Lixiana u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) lub pacjentów dializowanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Nie zaleca się stosowania produktu Lixiana 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 produktu Lixiana raz na dobę (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Lixiana u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

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

Masa ciała

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Zmniejszenie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Płeć

Zmniejszenie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Lixiana u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

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 poważnych krwawień. Obejmują one czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem 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, żylna-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne 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

Produkt Lixiana 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 produktu Lixiana w dawce 30 mg (pacjenci z jednym lub więcej czynnikami klinicznym wpływającym na zwiększenie ekspozycji, patrz tabela 1) na antagonistę witaminy K z odpowiednią dawką antagonisty witaminy K (patrz tabela 2, punkt 4.2).

Ryzyko krwotoku

Edoksaban zwiększa ryzyko krwawienia i może powodować ciężkie, potencjalnie śmiertelne krwawienie. Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia zaleca się ostrożne stosowanie produktu Lixiana. Należy przerwać stosowanie produktu Lixiana 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, moczowo-płciowego) i niedokrwistość. Dlatego, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by 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 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).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Nie zaleca się stosowania produktu Lixiana u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności 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). Dlatego edoksaban może być stosowany u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim klirensiem kreatyniny 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 produktu Lixiana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Lixiana 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 produktu Lixiana w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 oraz 5.2). Przed rozpoczęciem produktu Lixiana należy przeprowadzić badania oceniające czynność wątroby. Zaleca się okresowe kontrolowanie czynności wątroby u pacjentów stosujących produkt Lixiana 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 produktu Lixiana. Wskazane jest, aby był to okres przynajmniej 24 godzin przed zabiegiem.

Podczas podejmowania decyzji o opóźnieniu zabiegu do momentu upływu 24 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu Lixiana należy ocenić zwiększone ryzyko krwawienia wobec konieczności pilnego przeprowadzenia zabiegu. Należy wznowić stosowanie produktu Lixiana 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 produkt Lixiana podawany doustnie raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Leki przeciwzakrzepowe, przeciwplatekcyjne i trombolityczne

Jednoczesne stosowanie leków wpływających na hemostazę może zwiększyć ryzyko krwawienia. Dotyczy to kwasu acetylosalicylowego, inhibitorów receptora płytkowego P2Y₁₂, innych leków

przeciwwkrzepowych, leczenia fibrynolitycznego 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 wszczęcia 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 u tych pacjentów.

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

Produkt Lixiana 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.

Laboratoryjne wskaźniki krzepnięcia

Pomimo że leczenie edoksabaniem nie wymaga rutynowego monitorowania, działanie przeciwwkrzepowe może być ocenione za pomocą skalibrowanego, ilościowego 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), INR oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Zmiany wyników badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, były jednak małe i wykazywały wysoką zmienność, a przez to nie mogą być stosowane do monitorowania działania przeciwwkrzepowego edoksabanu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Edoksaban jest wchłaniany głównie w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Dlatego, leki 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, takimi jak cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna, ketokonazol, chinidyna lub werapamil 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 HIV.

Produkt Lixiana 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 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%.

Produkt Lixiana 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 zwiększenia 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.

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 zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) 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 oraz 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 produktu Lixiana z digoksyną nie wymaga zmiany dawki.

Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi i NLPZ

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

Podczas badań klinicznych, jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (mała dawka ≤ 100 mg/dobę), innych leków przeciwplatek oraz pochodnych tienopirydyny było dozwolone i prowadziło do około dwukrotnego zwiększenia częstości występowania ciężkich krwawień

w porównaniu do braku stosowania wymienionych leków, jednak podobne zwiększenie częstości obserwowano zarówno w grupie otrzymującej edoksaban, jak i w grupie otrzymującej warfarynę (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (≤ 100 mg) nie wpływało na maksymalną oraz całkowitą ekspozycję na edoksaban po podaniu pojedynczym lub w stanie stacjonarnym.

Edoksaban może być stosowany jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (≤ 100 mg/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 przeciwplatekowego 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 jednoczesnego stosowania NLPZ oraz edoksabanu przez dłuższy okres czasu.

Wpływ edoksabanu na inne leki

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

Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności edoksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że edoksaban przenika przez łożysko, stosowanie produktu Lixiana jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności edoksabanu u matek karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że edoksaban przenika do mleka. Z tego względu stosowanie produktu Lixiana jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo edoksabanu oceniono w dwóch badaniach 3 fazy obejmujących 21 105 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (badanie ENGAGE AF-TIMI 48) oraz 8 292 pacjentów z ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna) (badanie Hokusai-VTE).

Średni okres ekspozycji na edoksaban w dawce 60 mg (oraz 30 mg po zmniejszeniu dawki) wynosił 2,5 roku u 7 012 pacjentów w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 oraz 251 dni u 4 118 pacjentów w badaniu Hokusai-VTE. Działania niepożądane wystąpiły u 2 256 pacjentów (32,2%) przyjmujących edoksaban w dawce 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 oraz u 1 249 pacjentów (30,3%) w badaniu Hokusai-VTE.

W obydwu badaniach, stosując zatwierdzone określenia, najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z krwawieniem podczas stosowania edoksabanu w dawce 60 mg były krwawienie do tkanek miękkich w obrębie skóry (do 5,9%) oraz krwawienie z nosa (do 4,7%), podczas gdy krwawienie z pochwy (9,0%) było najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z krwawieniem wyłącznie w badaniu Hokusai-VTE.

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

Innymi, często występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem edoksabanu były niedokrwistość, wysypka oraz nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 3 przedstawia listę działań niepożądanych w dwóch głównych badaniach 3 fazy w grupie pacjentów z ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna) (badanie Hokusai-VTE) oraz z migotaniem przedsionków (badanie ENGAGE AF-TIMI 48), zestawione dla obydwu wskazań. Działania niepożądane zostały podzielone zgodnie z Klasyfikacją Układów i Narządów oraz częstością występowania, z użyciem poniższej konwencji:

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

Tabela 3: Działania niepożądane w niezastawkowym migotaniu przedsionków i ŻChZZ

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Obrzęk alergiczny	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często
Krwotok podpajęczynówkowy	Rzadko
Zaburzenia oka	
Krwotok spojówkowy/twardówkowy	Niezbyt często
Krwotok wewnątrzgałkowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Krwotok do worka osierdziowego	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Zaburzenia naczyniowe	
Inne krwotoki	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Krwawienie z nosa	Często
Krwioplucie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Krwotok w dolnym odcinku przewodu pokarmowego	Często
Krwotok w górnym odcinku przewodu pokarmowego	Często
Krwotok w jamie ustnej/gardle	Często
Nudności	Często
Krwotok pozaotrzewnowy	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Często
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	Często
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparginowej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok do tkanek miękkich w obrębie skóry	Często
Wysypka	Często
Świąd	Często
Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwawienie domięśniowe (bez zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych)	Rzadko
Krwotok wewnątrzstawowy	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Krwiomocz makroskopowy/ krwawienie z cewki moczowej	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Krwotok z pochwy ¹	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu wkłucia	Często
Badania diagnostyczne	
Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok w miejscu zabiegu chirurgicznego	Niezbyt często
Krwotok podtwardówkowy	Rzadko
Krwotok związany z przeprowadzonym zabiegiem	Rzadko

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie produktu Lixiana 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 Postępowanie w przypadku krwawienia). 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 ryzyko krwotoku w punkcie 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 produktu Lixiana zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 leków 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 krwotoczego 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) w dawce 50 j.m./kg pozwala na zniesienie działania produktu Lixiana 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 poważnych 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 przeciwzakrzepowe działanie edoksabanu.

Nie ma doświadczenia ze środkami hamującymi fibrynolizę (kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy) u pacjentów przyjmujących edoksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leków przeciwkrwotocznych o działaniu ogólnym (desmopresyna, aprotynina) u pacjentów przyjmujących edoksaban. Ze względu na duży stopień wiązania z białkami osocza krwi, edoksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**.

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 trombin, wydłuża czas krzepnięcia oraz zmniejsza ryzyko powstawania zakrzepów.

Działanie farmakodynamiczne

Edoksaban charakteryzuje się szybkim początkiem działania farmakodynamicznego, następującym w ciągu 1 - 2 godzin, co odpowiada maksymalnej ekspozycji na edoksaban w osoczu (C_{max}). Działanie farmakodynamiczne mierzone za pomocą testu anty - Xa jest przewidywalne i skorelowane z dawką i stężeniem edoksabanu. W wyniku hamowania aktywności czynnika Xa, edoksaban wydłuża również czas krzepnięcia w standardowych testach, takich jak czas protrombinowy (PT) oraz czas częściowej 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 czas protrombinowy (PT) oraz inne biomarkery krzepnięcia (np. anty-FXa, 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 wyższą aktywność 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, będących w grupie umiarkowanego ryzyka udaru oraz systemowych zdarzeń zakrzepowych.

W głównym badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 (wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne 3 fazy, sterowane wystąpieniem zdarzeń objętych oceną, z podwójnie ślełą próbą, prowadzone metodą podwójnie pozorowanej próby z grupami równoległymi) 21 105 pacjentów ze średnim wynikiem CHADS₂ 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/min), mała masa ciała (≤ 60 kg) lub jednoczesne stosowanie specyficznego inhibitora P-gp (werapamil, chinidyna, dronedaron).

Pierwszorzędowy końcowy punkt obejmował udar i systemowe zdarzenie zakrzepowe. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały: złożenie udaru, systemowego zdarzenia zakrzepowego oraz śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe, które jest złożeniem zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru niezakończony zgonem, systemowego zdarzenia zakrzepowego niezakończony zgonem oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z powodu krwawienia, złożenie udaru, systemowego zdarzenia zakrzepowego oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Mediana ekspozycji na lek 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 równoważności edoksabanu wobec warfaryny pod względem pierwszego udaru lub systemowego zdarzenia zakrzepowego, które wystąpiły podczas leczenia lub wciągu 3 dni od przyjęcia ostatniej dawki w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia. Edoksaban w dawce 60 mg był równoważny warfarynie w pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności, udaru lub systemowego zdarzenia zakrzepowego (górną granicą 97,5% CI współczynnika ryzyka był poniżej określonej przed rozpoczęciem badania granicy równoważności 1,38) (Tabela 4).

Tabela 4: Udary i systemowe zdarzenia zakrzepowe 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)
Pierwszy udar/systemowe zdarzenie zakrzepowe^a		
n	182	232
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63, 0,99)	
wartość p dla równoważności ^c	<0,0001	
Pierwszy udar niedokrwienny		
n	135	144
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75, 1,19)	
Pierwszy udar krwotoczny		
n	40	76
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36, 0,78)	
Pierwsze systemowe zdarzenie zakrzepowe		
n (%/rok) ^a	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.

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

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

^c Dwustronna wartość p opiera się na granicy równoważności równej 1,38.

W całkowitym okresie badania, w populacji z zamiarem leczenia (analiza przeprowadzona w celu wykazania przewagi), potwierdzony udar lub systemowe zdarzenie zakrzepowe 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 przewagi).

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 pierwszorzędowego 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, wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny, cukrzycę oraz stosowanie inhibitorów P-gp były generalnie spójne pod względem pierwszorzędowych wyników oceny skuteczności całej populacji objętej badaniem.

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

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

W tabeli 5 przedstawiono liczbę udarów niedokrwienych/systemowych zdarzeń zakrzepowych, 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 niedokrwienych/systemowych zdarzeń zakrzepowych 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/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7 012)			Warfaryna (N = 7 012)			HR (95% CI)
	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	
≥ 30 do ≤ 50	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
> 50 do ≤ 70	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
> 70 do ≤ 90	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
> 90 do ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
> 110 do ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Oznaczenia: N = liczba pacjentów w populacji zgodnej z zamiarem leczenia w całkowitym okresie badania, n = liczba pacjentów w podgrupie

*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 przewagi zostało przeprowadzone w całkowitym okresie trwania badania zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Udar oraz systemowe zdarzenia zakrzepowe 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 przewagi)].

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 zakrzepowych 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 zakrzepowych 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 \leq 50 ml/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68, 0,97)]; klirens kreatyniny $>$ 50 do $<$ 80 ml/min [HR (95% CI): 0,87 (0,75, 1,02)]; klirens kreatyniny \geq 80 ml/min [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 \leq 50 ml/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65, 0,99)]; klirens kreatyniny $>$ 50 do $<$ 80 ml/min [HR (95% CI): 0,75 (0,62, 0,90)]; klirens kreatyniny \geq 80 ml/min [HR (95% CI): 1,16 (0,92, 1,46)].

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny bezpieczeństwa stosowania było poważne krwawienie.

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

Obserwowano również istotne zmniejszenie występowania śmiertelnych krwawień w grupie pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu w porównaniu do pacjentów otrzymujących warfarynę (odpowiednio 0,21% i 0,38%) [HR (95% CI): 0,55 (0,36, 0,84); $p = 0,0059$ dla przewagi], 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 badania

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

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

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

^b Krwotok śródczaszkowy obejmuje pierwotny udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwotok zewnątrz/podtwardówkowy oraz udar niedokrwieny z konwersją na poważny udar krwotoczny. Wszystkie przypadki krwotoku śródczaszkowego zgłoszone za pomocą formularza eCRF potwierdzonego krwawienia mózgowo-naczyniowego oraz krwawienia innego niż krwawienie śródczaszkowe potwierdzone przez orzecznika zostały wliczone do sumy przypadków krwawienia śródczaszkowe.

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

Uwaga: Jeden 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 poważnych, 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 poważnych krwawień w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezpieczeństwa w trakcie badania^a

Podgrupa według klirensu kreatyniny (ml/min)	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 badania^a

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

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

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

Oznaczenia: N = liczba pacjentów w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia w całkowitym okresie badania, n = liczba pacjentów w podgrupie

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

^a W trakcie badania: Czas od podania pierwszej dawki badanego leku 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 poważne krwawienie, w porównaniu do 166 pacjentów (4,85%) 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 zakrzepowe, poważne 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 komparatorem. W grupie komparatora pacjenci otrzymali początkowe leczenie heparyną w połączeniu z warfaryną, w dawkach pozwalających na uzyskanie docelowej wartości INR pomiędzy 2,0 a 3,0. Leczenie kontynuowano wyłącznie warfaryną. Czas trwania leczenia wynosił od 3 do 12 miesięcy, w zależności od oceny przez badacza cech klinicznych pacjenta.

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

Czas trwania leczenia wynosił przynajmniej 3 miesiące dla 3 718 pacjentów (91,6%) w grupie edoksabanu wobec 3 727 pacjentów (91,4%) w grupie warfaryny, przynajmniej 6 miesięcy dla

3 495 pacjentów (86,1%) w grupie edoksabanu, wobec 3 491 pacjentów (85,6%) w grupie warfaryny oraz 12 miesięcy dla 1 643 pacjentów (40,5%) w grupie edoksabanu wobec 1 659 pacjentów (40,4%) w grupie warfaryny.

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 złożenie wyniku leczenia nawracającej ŻChZZ oraz całkowitej śmiertelności.

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/min), masa ciała \leq 60 kg, jednoczesne stosowanie określonego inhibitora P-gp.

W badaniu Hokusai-VTE (Tabela 10) wykazano, że edoksaban jest równoważny warfarynie pod względem pierwszorzędowego wyniku oceny skuteczności, nawracającej ŻChZZ, która wystąpiła u 130 spośród 4 118 pacjentów (3,2%) w grupie edoksabanu wobec 146 pacjentów spośród 4 122 (3,5%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,89 (0,70, 1,13); $p < 0,0001$ dla równoważności]. 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 badania

Pierwszorzędowy punkt końcowy ^a	Edoksaban 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) (N = 4 118)	Warfaryna (N = 4 122)	Edoksban wobec warfaryny HR (95% CI) ^b wartość p ^c
Wszyscy pacjenci z objawową, nawracającą ŻChZZ ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) wartość p < 0,0001 (równoważność)
Zatorowość płucna z zakrzepicą żył głębokich lub bez	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.

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

^b Współczynnik ryzyka oraz dwustronny przedział ufności wyznaczono wykorzystując model regresji hazardu proporcjonalnego Coxa, uwzględniający leczenie oraz następujące czynniki stratyfikacji randomizacji jako zmienne towarzyszące: postawioną diagnozę (zatorowość płucna

z zakrzepicą żył głębokich lub bez, wyłącznie zakrzepica żył głębokich), wyjściowe czynniki ryzyka (czynniki tymczasowe, wszystkie pozostałe) oraz konieczność zastosowania 30 mg edoksabanu/edoksabanu placebo w czasie randomizacji (tak/nie).

^c Wartość p dla określonej wcześniej granicy równoważności 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 NT-proBNP na ≥ 500 pg/ml. Pierwszorzędowy wynik oceny skuteczności stwierdzono u 14 pacjentów (3,1%) w grupie edoksabanu oraz u 30 pacjentów (6,2%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,50 (0,26, 0,94)].

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

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z ŻChZZ (zakrzepicą żył głębokich oraz zatorowością płucną w badaniu Hokusai-VTE)

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny bezpieczeństwa stosowania było istotne klinicznie krwawienie (ciężkie krwawienie lub istotne klinicznie krwawienie klinicznym, inne niż poważne).

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

Obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka na korzyść edoksabanu w porównaniu z warfaryną pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego oceny bezpieczeństwa stosowania, istotne klinicznie krwawienia, złożenia poważnego krwawienia lub istotnego klinicznie krwawienia innego niż poważne, który 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 przewagi].

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

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

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

^a W trakcie badania: Czas od podania pierwszej dawki badanego leku do ostatniej dawki plus 3 dni.

^b Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny bezpieczeństwa stosowania: Istotne klinicznie krwawienie (złożenie poważnego oraz istotne klinicznie krwawienia innego niż poważne).

Analiza podgrup w badaniu Hokusai-VTE wykazała, że u 58 pacjentów (7,9%) z grupy, w której dawka edoksabanu została zmniejszona do 30 mg (masa ciała ≤ 60 kg, umiarkowane zaburzenie czynności nerek lub jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp), wystąpiło poważne krwawienie lub istotne klinicznie krwawienie inne niż poważne, 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, poważne 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.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań edoksabanu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w profilaktyce zakrzepicy tętniczej, leczeniu zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz profilaktyce zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Edoksaban wchłania się i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 do 2 godzin. Całkowita biodostępność wynosi około 62%. Pokarm zwiększa maksymalną ekspozycję w różnym stopniu, ma to jednak minimalny wpływ na całkowitą ekspozycję. W badaniach ENGAGE AF-TIMI 48 oraz Hokusai-VTE 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.

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 osiągany 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, transporter anionów organicznych OAT1 lub OAT3 lub transporter kationów organicznych OCT2. Aktywny metabolit jest substratem dla OATP1B1.

Eliminacja

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

Liniowość lub nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci 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.

Płeć

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 żółtej jest porównywalna do obserwowanej u pacjentów rasy innej niż żółta.

Zaburzenia czynności nerek

Wartość AUC u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny > 50 - 80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 - 50 ml/min) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny < 30 ml/min, 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-FXa, niezależnie od czynności nerek.

U pacjentów z krańcowym stadium niewydolności 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/min), w porównaniu do pacjentów z normalną czynnością nerek.

Aktywność anty-FXa w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny

W Tabeli 12, poniżej, przedstawiono aktywność anty-Xa edoksabanu w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w poszczególnych wskazaniach.

Tabela 12: Aktywność anty-FXa edoksabanu w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny

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

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

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

² Wartość przed podaniem jest odpowiednikiem C_{\min}

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

Hemodializa

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).

Masa ciała

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wartości PT, INR, APTT oraz anty-Xa są w liniowej zależności od stężenia edoksabanu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic.

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

Edoksaban przenikał do mleka szczurzego.

Ocena ryzyka dla środowiska

Substancja czynna, edoksabanu tosyłan, 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)
Skrobia żelowana
Krospowidon
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka:

Hypromeloza (E464)
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Wosk Carnauba
Żelaza tlenek czerwony (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

Blistry PVC/aluminium. Pudełko tekturowe zawierające 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek powlekanych.

Perforowany blister podzielony na dawki pojedyncze PVC/Aluminium 10 x 1, 50 x 1 oraz 100 x 1 tabletki powlekane

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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/993/002
EU/1/15/993/004-015

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lixiana 60 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółte, zaokrąglone tabletki powlekane (10,5 mm średnicy), z wytłoczonym „DSC L60”.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie 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 należy kontynuować długoterminowo.

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

Zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę po wstępnym leczeniu lekiem

przeciwwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez co najmniej 5 dni (patrz punkt 5.1). Podczas wstępnego leczenia lekiem przeciwwzakrzepowym 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/min)
- mała masa ciała ≤ 60 kg
- jednoczesne stosowanie następujących inhibitorów glikoproteiny P (P-gp): cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna lub ketokonazol.

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

Wskazówki dotyczące dawkowania		
Zalecana dawka		60 mg 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/min)</i>	30 mg raz na dobę
Mała masa ciała	≤ 60 kg	
Inhibitory P-gp	<i>Cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna, ketokonazol</i>	

Pominięcie dawki

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Lixiana, 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 produkt Lixiana oraz z produktu Lixiana na inny produkt leczniczy

Nieprzerwane leczenie przeciwzakrzepowe jest ważne dla pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz ŻChZZ. Mogą zaistnieć sytuacje wymagające zmiany w leczeniu przeciwzakrzepowym (Tabela 2).

Tabela 2: Zmiana leczenia

Zmiana na produkt Lixiana		
Z	Na	Zalecenia
Antagonista witaminy K	Lixiana	Przerwać stosowanie antagonisty witaminy K i rozpocząć stosowanie produktu Lixiana, gdy wskaźnik INR $\leq 2,5$.
Doustne leki przeciwzakrzepowe inne niż antagoniści witaminy K <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rywaroksaban • apiksaban 	Lixiana	Przerwać stosowanie dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu i rozpocząć stosowanie produktu Lixiana w czasie przyjęcia kolejnej dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).
Leki przeciwzakrzepowe podawane pozajelitowo	Lixiana	Tych produktów leczniczych nie należy stosować jednocześnie. Leki przeciwzakrzepowe podawane podskórnie (np.: heparyna małocząsteczkowa, fondaparynuks): Przerwać stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego podskórnie i rozpocząć stosowanie produktu Lixiana w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki leku przeciwzakrzepowego podawanego podskórnie.
		Niefrakcjonowana heparyna podawana dożylnie: Przerwać infuzję i rozpocząć stosowanie produktu Lixiana 4 godziny później.

Zmiana z produktu Lixiana		
Z	Na	Zalecenia
Lixiana	Antagonista witaminy K	<p>Istnieje potencjalne ryzyko niewłaściwego działania przeciwzakrzepowego podczas zmiany leczenia z produktu Lixiana na antagonistę witaminy K. Należy zapewnić nieprzerwane i odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe podczas zmiany leczenia na inny lek przeciwzakrzepowy.</p> <p><i>Lek doustny:</i> pacjentom przyjmującym dawkę 60 mg, podać produkt Lixiana 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/min), mała masa ciała lub stosowanie określonych inhibitorów P-gp), podać produkt Lixiana w dawce 15 mg raz na dobę razem z odpowiednią dawką antagonisty witaminy K.</p> <p>Pacjenci nie powinni przyjmować dawki nasycającej antagonisty witaminy K, aby szybko osiągnąć wartość wskaźnika INR pomiędzy 2 a 3. Zaleca się podanie dawki podtrzymującej antagonisty witaminy K, jeśli pacjent przyjmował wcześniej lek z tej grupy lub zastosowanie odpowiedniego schematu leczenia antagonistą witaminy K z uwzględnieniem wartości wskaźnika INR i lokalnej praktyki.</p> <p>W momencie uzyskania wartości wskaźnika INR $\geq 2,0$, należy przerwać stosowanie produktu Lixiana. U większości pacjentów (85%) uzyskanie wartości INR $\geq 2,0$ jest możliwe w ciągu 14 dni jednoczesnego podawania produktu Lixiana oraz antagonisty witaminy K. Zaleca się przerwanie stosowania produktu Lixiana 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, krótko przed podaniem dobowej dawki produktu Lixiana, w celu zminimalizowania wpływu produktu Lixiana na pomiar wartości wskaźnika INR. Jednoczesne stosowanie produktu Lixiana oraz antagonisty witaminy K może prowadzić do wzrostu wartości wskaźnika INR mierzonego po podaniu produktu Lixiana nawet o 46%.</p>

Zmiana z produktu Lixiana		
Z	Na	Zalecenia
		<i>Lek podawany pozajelitowo:</i> Przerwać stosowanie produktu Lixiana i podać lek przeciwzakrzepowy pozajelitowo oraz antagonistę witaminy K w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki produktu Lixiana. W momencie uzyskania stabilnej wartości $INR \geq 2,0$, należy przerwać stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo i kontynuować stosowanie antagonisty witaminy K.
Lixiana	Doustne leki przeciwzakrzepowe inne niż antagoniści witaminy K	Przerwać stosowanie produktu Lixiana i rozpocząć stosowanie leku przeciwzakrzepowego innego niż antagonistę witaminy K w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki produktu Lixiana.
Lixiana	Leki przeciwzakrzepowe podawane pozajelitowo	Leków nie należy stosować jednocześnie. Przerwać stosowanie produktu Lixiana i rozpocząć stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki produktu Lixiana.

Szczególne grupy pacjentów

Ocena czynności nerek

- Czynność nerek należy ocenić u wszystkich pacjentów poprzez obliczenie klirensu kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia produktem Lixiana w celu: wykluczenia pacjentów z końcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min), zastosowania prawidłowej dawki produktu Lixiana u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15-50 ml/min (30 mg raz na dobę), u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 50 ml/min (60 mg raz na dobę) oraz decydując o zastosowaniu produktu Lixiana u pacjentów z podwyższonym klirensiem 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 stosowania określonych produktów leczniczych).

Metodą stosowaną do oszacowania czynności nerek (klirens kreatyniny w ml/min) podczas rozwoju klinicznego produktu Lixiana była metoda Cockcrofta-Gaulta. Wzór ma następującą postać:

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

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

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonego w mg/dl:

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

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnym zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $> 50 - 80$ ml/min), zalecana dawka to 60 mg produktu Lixiana raz na dobę.

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

Nie zaleca się stosowania produktu Lixiana u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) lub pacjentów dializowanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Nie zaleca się stosowania produktu Lixiana 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 produktu Lixiana raz na dobę (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Lixiana u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

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

Masa ciała

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Zmniejszenie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Płeć

Zmniejszenie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Lixiana u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

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 poważnych krwawień. Obejmują one czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem 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, żylna-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne 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

Produkt Lixiana 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 produktu Lixiana w dawce 30 mg (pacjenci z jednym lub więcej czynnikami klinicznym wpływającym na zwiększenie ekspozycji, patrz tabela 1) na antagonistę witaminy K z odpowiednią dawką antagonisty witaminy K (patrz tabela 2, punkt 4.2).

Ryzyko krwotoku

Edoksaban zwiększa ryzyko krwawienia i może powodować ciężkie, potencjalnie śmiertelne krwawienie. Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia zaleca się ostrożne stosowanie produktu Lixiana. Należy przerwać stosowanie produktu Lixiana 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, moczowo-płciowego) i niedokrwistość. Dlatego, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by 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 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).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Nie zaleca się stosowania produktu Lixiana u pacjentów z końcowym stadium niewydolności 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). Dlatego edoksaban może być stosowany u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokim klirensiem kreatyniny 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 produktu Lixiana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Lixiana 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 produktu Lixiana w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 oraz 5.2). Przed rozpoczęciem produktu Lixiana należy przeprowadzić badania oceniające czynność wątroby. Zaleca się okresowe kontrolowanie czynności wątroby u pacjentów stosujących produkt Lixiana 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 produktu Lixiana. Wskazane jest, aby był to okres przynajmniej 24 godzin przed zabiegiem.

Podczas podejmowania decyzji o opóźnieniu zabiegu do momentu upływu 24 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu Lixiana należy ocenić zwiększone ryzyko krwawienia wobec konieczności pilnego przeprowadzenia zabiegu. Należy wznowić stosowanie produktu Lixiana 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 produkt Lixiana podawany doustnie raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Leki przeciwzakrzepowe, przeciwplatekcyjne i trombolityczne

Jednoczesne stosowanie leków wpływających na hemostazę może zwiększyć ryzyko krwawienia. Dotyczy to kwasu acetylosalicylowego, inhibitorów receptora płytkowego P2Y₁₂, innych leków

przeciwwkrzepowych, leczenia fibrynolitycznego 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 wszczęcia 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 u tych pacjentów.

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

Produkt Lixiana 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.

Laboratoryjne wskaźniki krzepnięcia

Pomimo że leczenie edoksabaniem nie wymaga rutynowego monitorowania, działanie przeciwwkrzepowe może być ocenione za pomocą skalibrowanego, ilościowego 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), INR oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Zmiany wyników badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, były jednak małe i wykazywały wysoką zmienność, a przez to nie mogą być stosowane do monitorowania działania przeciwwkrzepowego edoksabanu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Edoksaban jest wchłaniany głównie w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Dlatego, leki 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, takimi jak cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna, ketokonazol, chinidyna lub werapamil 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 HIV.

Produkt Lixiana 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 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%.

Produkt Lixiana 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 zwiększenia 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.

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 zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) 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 oraz 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 produktu Lixiana z digoksyną nie wymaga zmiany dawki.

Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi i NLPZ

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

Podczas badań klinicznych, jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (mała dawka ≤ 100 mg/dobę), innych leków przeciwplatek oraz pochodnych tienopirydyny było dozwolone i prowadziło do około dwukrotnego zwiększenia częstości występowania ciężkich krwawień

w porównaniu do braku stosowania wymienionych leków, jednak podobne zwiększenie częstości obserwowano zarówno w grupie otrzymującej edoksaban, jak i w grupie otrzymującej warfarynę (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (≤ 100 mg) nie wpływało na maksymalną oraz całkowitą ekspozycję na edoksaban po podaniu pojedynczym lub w stanie stacjonarnym.

Edoksaban może być stosowany jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (≤ 100 mg/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 przeciwplatekowego 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 jednoczesnego stosowania NLPZ oraz edoksabanu przez dłuższy okres czasu.

Wpływ edoksabanu na inne leki

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

Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności edoksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że edoksaban przenika przez łożysko, stosowanie produktu Lixiana jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Karmienie piersią

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności edoksabanu u matek karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że edoksaban przenika do mleka. Z tego względu stosowanie produktu Lixiana jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo edoksabanu oceniono w dwóch badaniach 3 fazy obejmujących 21 105 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (badanie ENGAGE AF-TIMI 48) oraz 8 292 pacjentów z ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna) (badanie Hokusai-VTE).

Średni okres ekspozycji na edoksaban w dawce 60 mg (oraz 30 mg po zmniejszeniu dawki) wynosił 2,5 roku u 7 012 pacjentów w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 oraz 251 dni u 4 118 pacjentów w badaniu Hokusai-VTE. Działania niepożądane wystąpiły u 2 256 pacjentów (32,2%) przyjmujących edoksaban w dawce 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48 oraz u 1 249 pacjentów (30,3%) w badaniu Hokusai-VTE.

W obydwu badaniach, stosując zatwierdzone określenia, najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z krwawieniem podczas stosowania edoksabanu w dawce 60 mg były krwawienie do tkanek miękkich w obrębie skóry (do 5,9%) oraz krwawienie z nosa (do 4,7%), podczas gdy krwawienie z pochwy (9,0%) było najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z krwawieniem wyłącznie w badaniu Hokusai-VTE.

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

Innymi, często występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem edoksabanu były niedokrwistość, wysypka oraz nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 3 przedstawia listę działań niepożądanych w dwóch głównych badaniach 3 fazy w grupie pacjentów z ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna) (badanie Hokusai-VTE) oraz z migotaniem przedsionków (badanie ENGAGE AF-TIMI 48), zestawione dla obydwu wskazań. Działania niepożądane zostały podzielone zgodnie z Klasyfikacją Układów i Narządów oraz częstością występowania, z użyciem poniższej konwencji:

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

Tabela 3: Działania niepożądane w niezastawkowym migotaniu przedsionków i ŻChZZ

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Obrzęk alergiczny	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często
Krwotok podpajęczynówkowy	Rzadko
Zaburzenia oka	
Krwotok spojówkowy/twardówkowy	Niezbyt często
Krwotok wewnątrzgałkowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Krwotok do worka osierdziowego	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Zaburzenia naczyniowe	
Inne krwotoki	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Krwawienie z nosa	Często
Krwioplucie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Krwotok w dolnym odcinku przewodu pokarmowego	Często
Krwotok w górnym odcinku przewodu pokarmowego	Często
Krwotok w jamie ustnej/gardle	Często
Nudności	Często
Krwotok pozaotrzewnowy	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Często
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	Często
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparginowej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok do tkanek miękkich w obrębie skóry	Często
Wysypka	Często
Świąd	Często
Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwawienie domięśniowe (bez zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych)	Rzadko
Krwotok wewnątrzstawowy	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Krwiomocz makroskopowy/ krwawienie z cewki moczowej	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Krwotok z pochwy ¹	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu wkłucia	Często
Badania diagnostyczne	
Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok w miejscu zabiegu chirurgicznego	Niezbyt często
Krwotok podtwardówkowy	Rzadko
Krwotok związany z przeprowadzonym zabiegiem	Rzadko

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie produktu Lixiana 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 Postępowanie w przypadku krwawienia). 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 ryzyko krwotoku w punkcie 4.4). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladeść, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia.

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

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 leków 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 krwotoczного 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) w dawce 50 j.m./kg pozwala na zniesienie działania produktu Lixiana 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 poważnych 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 przeciwzakrzepowe działanie edoksabanu.

Nie ma doświadczenia ze środkami hamującymi fibrynolizę (kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy) u pacjentów przyjmujących edoksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leków przeciwkrwotocznych o działaniu ogólnym (desmopresyna, aprotynina) u pacjentów przyjmujących edoksaban. Ze względu na duży stopień wiązania z białkami osocza krwi, edoksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**.

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 trombin, wydłuża czas krzepnięcia oraz zmniejsza ryzyko powstawania zakrzepów.

Działanie farmakodynamiczne

Edoksaban charakteryzuje się szybkim początkiem działania farmakodynamicznego, następującym w ciągu 1 - 2 godzin, co odpowiada maksymalnej ekspozycji na edoksaban w osoczu (C_{max}). Działanie farmakodynamiczne mierzone za pomocą testu anty - Xa jest przewidywalne i skorelowane z dawką i stężeniem edoksabanu. W wyniku hamowania aktywności czynnika Xa, edoksaban wydłuża również czas krzepnięcia w standardowych testach, takich jak czas protrombinowy (PT) oraz czas częściowej 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 czas protrombinowy (PT) oraz inne biomarkery krzepnięcia (np. anty-FXa, 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 wyższą aktywność 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, będących w grupie umiarkowanego ryzyka udaru oraz systemowych zdarzeń zakrzepowych.

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 CHADS₂ 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/min), mała masa ciała (≤ 60 kg) lub jednoczesne stosowanie specyficznego inhibitora P-gp (werapamil, chinidyna, dronedaron).

Pierwszorzędowy końcowy punkt obejmował udar i systemowe zdarzenie zakrzepowe. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały: złożenie udaru, systemowego zdarzenia zakrzepowego oraz śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe, które jest złożeniem zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru niezakończony zgonem, systemowego zdarzenia zakrzepowego niezakończony zgonem oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z powodu krwawienia, złożenie udaru, systemowego zdarzenia zakrzepowego oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Mediana ekspozycji na lek 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 równoważności edoksabanu wobec warfaryny pod względem pierwszego udaru lub systemowego zdarzenia zakrzepowego, które wystąpiły podczas leczenia lub wciągu 3 dni od przyjęcia ostatniej dawki w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia. Edoksaban w dawce 60 mg był równoważny warfarynie w pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności, udaru lub systemowego zdarzenia zakrzepowego (górną granicą 97,5% CI współczynnika ryzyka był poniżej określonej przed rozpoczęciem badania granicy równoważności 1,38) (Tabela 4).

Tabela 4: Udary i systemowe zdarzenia zakrzepowe 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)
Pierwszy udar/systemowe zdarzenie zakrzepowe^a		
n	182	232
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63, 0,99)	
wartość p dla równoważności ^c	<0,0001	
Pierwszy udar niedokrwienny		
n	135	144
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75, 1,19)	
Pierwszy udar krwotoczny		
n	40	76
Częstość występowania zdarzeń (%/rok) ^b	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36, 0,78)	
Pierwsze systemowe zdarzenie zakrzepowe		
n (%/rok) ^a	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.

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

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

^c Dwustronna wartość p opiera się na granicy równoważności równej 1,38.

W całkowitym okresie badania, w populacji z zamiarem leczenia (analiza przeprowadzona w celu wykazania przewagi), potwierdzony udar lub systemowe zdarzenie zakrzepowe 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 przewagi).

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, wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny, 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 pierwszorzędowego punktu końcowego w jednostkach o najkrótszym średnim czasie utrzymania wartości INR w zakresie docelowym, wynosił dla warfaryny 0,73 - 0,80 dla 3 najniższych kwartyli (INR w docelowym zakresie $\leq 57,7\%$ do $\leq 73,9\%$). Współczynnik ryzyka wynosił 1,07 w jednostkach z najlepszą kontrolą podczas leczenia warfaryną (4. kwartyl z $> 73,9\%$ wartości INR w zakresie docelowym).

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

W tabeli 5 przedstawiono liczbę udarów niedokrwiniennych/systemowych zdarzeń zakrzepowych, 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 niedokrwiniennych/systemowych zdarzeń zakrzepowych 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/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7 012)			Warfaryna (N = 7 012)			HR (95% CI)
	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	n	Liczba zdarzeń	Częstość występowania zdarzeń (%/rok)	
≥ 30 do ≤ 50	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
> 50 do ≤ 70	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
> 70 do ≤ 90	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
> 90 do ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
> 110 do ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Oznaczenia: N = liczba pacjentów w populacji zgodnej z zamiarem leczenia w całkowitym okresie badania, n = liczba pacjentów w podgrupie

*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 przewagi zostało przeprowadzone w całkowitym okresie trwania badania zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Udar oraz systemowe zdarzenia zakrzepowe 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 przewagi)].

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 zakrzepowych 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 zakrzepowych 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 \leq 50 ml/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68, 0,97)]; klirens kreatyniny $>$ 50 do $<$ 80 ml/min [HR (95% CI): 0,87 (0,75, 1,02)]; klirens kreatyniny \geq 80 ml/min [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 \leq 50 ml/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65, 0,99)]; klirens kreatyniny $>$ 50 do $<$ 80 ml/min [HR (95% CI): 0,75 (0,62, 0,90)]; klirens kreatyniny \geq 80 ml/min [HR (95% CI): 1,16 (0,92, 1,46)].

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny bezpieczeństwa stosowania było poważne krwawienie.

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

Obserwowano również istotne zmniejszenie występowania śmiertelnych krwawień w grupie pacjentów otrzymujących 60 mg edoksabanu w porównaniu do pacjentów otrzymujących warfarynę (odpowiednio 0,21% i 0,38%) [HR (95% CI): 0,55 (0,36, 0,84); $p = 0,0059$ dla przewagi], 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 badania

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

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

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

^b Krwotok śródczaszkowy obejmuje pierwotny udar krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, krwotok zewnątrz/podtwardówkowy oraz udar niedokrwieny z konwersją na poważny udar krwotoczny. Wszystkie przypadki krwotoku śródczaszkowego zgłoszone za pomocą formularza eCRF potwierdzonego krwawienia mózgowo-naczyniowego oraz krwawienia innego niż krwawienie śródczaszkowe potwierdzone przez orzecznika zostały wliczone do sumy przypadków krwawienia śródczaszkowe.

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

Uwaga: Jeden 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 poważnych, 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 poważnych krwawień w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w badaniu ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezpieczeństwa w trakcie badania^a

Podgrupa według klirensu kreatyniny (ml/min)	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 badania^a

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

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

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

Oznaczenia: N = liczba pacjentów w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia w całym okresie badania, n = liczba pacjentów w podgrupie

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

^a W trakcie badania: Czas od podania pierwszej dawki badanego leku 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 poważne krwawienie, w porównaniu do 166 pacjentów (4,85%) 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 zakrzepowe, poważne 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 komparatorem. W grupie komparatora pacjenci otrzymali początkowe leczenie heparyną w połączeniu z warfaryną, w dawkach pozwalających na uzyskanie docelowej wartości INR pomiędzy 2,0 a 3,0. Leczenie kontynuowano wyłącznie warfaryną. Czas trwania leczenia wynosił od 3 do 12 miesięcy, w zależności od oceny przez badacza cech klinicznych pacjenta.

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

Czas trwania leczenia wynosił przynajmniej 3 miesiące dla 3 718 pacjentów (91,6%) w grupie edoksabanu wobec 3 727 pacjentów (91,4%) w grupie warfaryny, przynajmniej 6 miesięcy dla

3 495 pacjentów (86,1%) w grupie edoksabanu, wobec 3 491 pacjentów (85,6%) w grupie warfaryny oraz 12 miesięcy dla 1 643 pacjentów (40,5%) w grupie edoksabanu wobec 1 659 pacjentów (40,4%) w grupie warfaryny.

Pierwszorzędownym punktem końcowym 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 złożenie wyniku leczenia nawracającej ŻChZZ oraz całkowitej śmiertelności.

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/min), masa ciała \leq 60 kg, jednoczesne stosowanie określonego inhibitora P-gp.

W badaniu Hokusai-VTE (Tabela 10) wykazano, że edoksaban jest równoważny warfarynie pod względem pierwszorzędownego wyniku oceny skuteczności, nawracającej ŻChZZ, która wystąpiła u 130 spośród 4 118 pacjentów (3,2%) w grupie edoksabanu wobec 146 pacjentów spośród 4 122 (3,5%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,89 (0,70, 1,13); $p < 0,0001$ dla równoważności]. 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 badania

Pierwszorzędowny punkt końcowy ^a	Edoksaban 60 mg (30 mg po zmniejszeniu dawki) (N = 4 118)	Warfaryna (N = 4 122)	Edoksban wobec warfaryny HR (95% CI) ^b wartość p ^c
Wszyscy pacjenci z objawową, nawracającą ŻChZZ ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) wartość p < 0,0001 (równoważność)
Zatorowość płucna z zakrzepicą żył głębokich lub bez	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.

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

^b Współczynnik ryzyka oraz dwustronny przedział ufności wyznaczono wykorzystując model regresji hazardu proporcjonalnego Coxa, uwzględniający leczenie oraz następujące czynniki stratyfikacji randomizacji jako zmienne towarzyszące: postawioną diagnozę (zatorowość płucna

z zakrzepicą żył głębokich lub bez, wyłącznie zakrzepica żył głębokich), wyjściowe czynniki ryzyka (czynniki tymczasowe, wszystkie pozostałe) oraz konieczność zastosowania 30 mg edoksabanu/edoksabanu placebo w czasie randomizacji (tak/nie).

^c Wartość p dla określonej wcześniej granicy równoważności 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 NT-proBNP na ≥ 500 pg/ml. Pierwszorzędowy wynik oceny skuteczności stwierdzono u 14 pacjentów (3,1%) w grupie edoksabanu oraz u 30 pacjentów (6,2%) w grupie warfaryny [HR (95% CI): 0,50 (0,26, 0,94)].

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

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z ŻChZZ (zakrzepicą żył głębokich oraz zatorowością płucną w badaniu Hokusai-VTE)

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny bezpieczeństwa stosowania było istotne klinicznie krwawienie (ciężkie krwawienie lub istotne klinicznie krwawienie klinicznym, inne niż poważne).

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

Obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka na korzyść edoksabanu w porównaniu z warfaryną pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego oceny bezpieczeństwa stosowania, istotne klinicznie krwawienia, złożenia poważnego krwawienia lub istotnego klinicznie krwawienia innego niż poważne, który 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 przewagi].

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

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

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

^a W trakcie badania: Czas od podania pierwszej dawki badanego leku do ostatniej dawki plus 3 dni.

^b Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny bezpieczeństwa stosowania: Istotne klinicznie krwawienie (złożenie poważnego oraz istotne klinicznie krwawienia innego niż poważne).

Analiza podgrup w badaniu Hokusai-VTE wykazała, że u 58 pacjentów (7,9%) z grupy, w której dawka edoksabanu została zmniejszona do 30 mg (masa ciała ≤ 60 kg, umiarkowane zaburzenie czynności nerek lub jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp), wystąpiło poważne krwawienie lub istotne klinicznie krwawienie inne niż poważne, 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, poważne 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.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań edoksabanu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w profilaktyce zakrzepicy tętniczej, leczeniu zaburzeń zakrzepowo-zatorowych oraz profilaktyce zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Edoksaban wchłania się i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 do 2 godzin. Całkowita biodostępność wynosi około 62%. Pokarm zwiększa maksymalną ekspozycję w różnym stopniu, ma to jednak minimalny wpływ na całkowitą ekspozycję. W badaniach ENGAGE AF-TIMI 48 oraz Hokusai-VTE 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.

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 osiągany 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, transporter anionów organicznych OAT1 lub OAT3 lub transporter kationów organicznych OCT2. Aktywny metabolit jest substratem dla OATP1B1.

Eliminacja

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

Liniowość lub nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci 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.

Płeć

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 żółtej jest porównywalna do obserwowanej u pacjentów rasy innej niż żółta.

Zaburzenia czynności nerek

Wartość AUC u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny > 50 - 80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 - 50 ml/min) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny < 30 ml/min, 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-FXa, niezależnie od czynności nerek.

U pacjentów z krańcowym stadium niewydolności 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/min), w porównaniu do pacjentów z normalną czynnością nerek.

Aktywność anty-FXa w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny

W Tabeli 12, poniżej, przedstawiono aktywność anty-Xa edoksabanu w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny w poszczególnych wskazaniach.

Tabela 12: Aktywność anty-FXa edoksabanu w grupach wyodrębnionych na podstawie klirensu kreatyniny

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

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

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

² Wartość przed podaniem jest odpowiednikiem C_{\min}

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

Hemodializa

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).

Masa ciała

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wartości PT, INR, APTT oraz anty-Xa są w liniowej zależności od stężenia edoksabanu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic.

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

Edoksaban przenikał do mleka szczurzego.

Ocena ryzyka dla środowiska

Substancja czynna, edoksabanu tosyłan, 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)
Skrobia żelowana
Krospowidon
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka:

Hypromeloza (E464)
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Wosk Carnauba
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

Blistry PVC/aluminium. Pudełko tekturowe zawierające 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek powlekanych.
Perforowany blister podzielony na dawki pojedyncze PVC/Aluminium 10 x 1, 50 x 1 oraz 100 x 1 tabletki powlekane

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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/993/003
EU/1/15/993/017-028

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu Lixiana do obrotu w każdym z krajów członkowskich, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany uzgodnić treść oraz format programu edukacyjnego, w tym media komunikacyjne, sposoby dystrybucji oraz wszelkie pozostałe aspekty programu z właściwymi organami krajowymi.

Celem programu edukacyjnego jest zmniejszenie ryzyka ciężkich krwawień oraz krwotoków u pacjentów leczonych produktem Lixiana, poprzez upewnienie się, że lekarz zlecający leczenie jest

świadomy ryzyka oraz zapewnienie wsparcia we właściwej selekcji pacjentów, prawidłowym dawkowaniu, jak również w zarządzaniu ryzykiem.

Celem programu jest również upewnienie się, że lekarze zlecający leczenie produktem Lixiana są świadomi istnienia Karty ostrzeżeń dla pacjenta oraz faktu, że kartę należy przekazać i omówić ze wszystkimi pacjentami leczonymi produktem Lixiana.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym z krajów członkowskich, w którym produkt Lixiana jest dopuszczony do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego, wobec których przewiduje się, że będą miały kontakt z produktem Lixiana, otrzymają następujące materiały edukacyjne:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Informator dla zlecających leczenie
- Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta

Informator dla zlecających leczenie powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Odpowiednie informacje na temat ryzyka krwawienia
- Szczegóły dotyczące grup pacjentów o potencjalnie podwyższonym ryzyku krwawienia
- Przeciwwskazania
- Zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania w grupach pacjentów o podwyższonym ryzyku, w tym u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, małą masą ciała oraz stosujących jednocześnie niektóre inhibitory P-gp
- Wskazówki dotyczące zmiany leczenia z produktu Lixiana lub na produkt Lixiana
- Wskazówki dotyczące zabiegów chirurgicznych lub inwazyjnych procedur oraz tymczasowego przerwania leczenia
- Postępowanie w przypadku przedawkowania oraz krwotoku
- Zastosowanie testów krzepnięcia oraz interpretacja ich wyników
- Informacja o obowiązku zapewnienia Karty ostrzeżeń dla pacjenta wszystkim pacjentom oraz udzielenia porad dotyczących:
 - Objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia oraz kiedy należy zgłosić się do lekarza
 - Istotności stosowania się do zaleceń związanych z leczeniem
 - Konieczności posiadania przy sobie Karty ostrzeżeń dla pacjenta przez cały czas
 - Konieczności powiadomienia fachowego personelu medycznego o stosowaniu produktu Lixiana w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub inwazyjnej procedury

Karta ostrzeżeń dla pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

- Objawów przedmiotowe i podmiotowe krwawienia
- Istotności stosowania się do zaleceń związanych z leczeniem
- Konieczność posiadania przy sobie Karty ostrzeżeń dla pacjenta przez cały czas
- Konieczność powiadomienia fachowego personelu medycznego o stosowaniu produktu Lixiana w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub inwazyjnej procedury

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE DAWKI 15 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lixiana 15 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/993/001 10 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/016 10 x 1 tabletki powlekanej

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Lixiana 15 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 10 TABLETEK POWLEKANYCH 15 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lixiana 15 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PODZIELONY NA DAWKI POJEDYNCZE (10 x 1 TABLETKA) DAWKI 15 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lixiana 15 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DAWKI 30 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lixiana 30 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletki powlekana
50 x 1 tabletki powlekana
100 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/993/002 10 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/004 14 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/005 28 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/006 30 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/007 56 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/008 60 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/009 84 tabletki powlekane
EU/1/15/993/010 90 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/011 98 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/012 100 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/013 10 x 1 tabletki powlekana
EU/1/15/993/014 50 x 1 tabletki powlekana
EU/1/15/993/015 100 x 1 tabletki powlekana

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Lixiana 30 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 10 TABLETEK POWLEKANYCH 30 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lixiana 30 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 14 TABLETEK POWLEKANYCH 30 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lixiana 30 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PODZIELONY NA DAWKI POJEDYNCZE (10 x 1 TABLETKA) DAWKI 30 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lixiana 30 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DAWKI 60 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lixiana 60 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
10 x 1 tabletki powlekana
50 x 1 tabletki powlekana
100 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/993/003 10 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/017 14 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/018 28 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/019 30 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/020 56 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/021 60 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/022 84 tabletki powlekane
EU/1/15/993/023 90 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/024 98 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/025 100 tabletek powlekanych
EU/1/15/993/026 10 x 1 tabletki powlekana
EU/1/15/993/027 50 x 1 tabletki powlekana
EU/1/15/993/028 100 x 1 tabletki powlekana

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Lixiana 60 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 10 TABLETEK POWLEKANYCH 60 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lixiana 60 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 14 TABLETEK POWLEKANYCH 60 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lixiana 60 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PODZIELONY NA DAWKI POJEDYNCZE (10 x 1 TABLETKA) DAWKI 60 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lixiana 60 mg tabletki powlekane
edoksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

KARTA OSTRZEŻEŃ DLA PACJENTA

KARTA OSTRZEŻEŃ DLA PACJENTA

Lixiana

tabletki powlekane
edoksaban

Kartę należy mieć przy sobie przez cały czas.

Przed rozpoczęciem nowego leczenia oraz przed każdym zabiegiem kartę należy pokazać lekarzowi, farmaceutyce, chirurgowi lub dentyście.

INFORMACJE O PACJENCIE

Imię i nazwisko pacjenta:

Data urodzenia:

W razie zagrożenia proszę o kontakt z:

Imię i nazwisko:

Numer telefonu:

INFORMACJE DOTYCZĄCE LECZENIA

(Do uzupełnienia przez lekarza)

Lek Lixiana został przepisany w dawce dobowej: mg

Początek leczenia: / (mm/rr)

Grupa krwi:

Inne leki/choroby:

INFORMACJE O LEKARZU PRZEPISUJĄCYM

W celu uzyskania dalszych informacji lub w sytuacji zagrożenia, należy skontaktować się z:

Imię i nazwisko lekarza:

Numer telefonu, pieczętka:

Podpis lekarza:

INFORMACJE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO

- Lek Lixiana jest doustnym lekiem przeciwzakrzepowym, inhibitorem czynnika Xa.
- Jeśli niezbędne jest przeprowadzenie inwazyjnej procedury, należy przerwać przyjmowanie leku Lixiana przynajmniej 24 godziny wcześniej i zastosować odpowiednie środki ostrożności.
- Lek Lixiana może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia istotnego klinicznie krwawienia, należy natychmiast przerwać leczenie.

- Testy krzepnięcia, takie jak INR, czas protrombinowy (PT) lub czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) nie pozwalają na określenie aktywności leku Lixiana. Skalibrowany test anty-Xa może być pomocny w podjęciu decyzji klinicznej.

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) w celu uzyskania dodatkowych informacji.

Daiichi Sankyo [LOGO]

INFORMACJE NA TEMAT LECZENIA

Lek przeciwzakrzepowy Lixiana został przepisany w celu rozrzedzenia krwi i zapobiegania zakrzepom krwi. Ważne jest, aby przyjmować lek w sposób wskazany przez lekarza.

- Jeśli pacjent pominie dawkę, należy przyjąć ją natychmiast, a następnego dnia kontynuować leczenie bez zmian - nie należy przyjmować podwójnej przepisanej dawki w ciągu jednego dnia.
- Nie należy rozpoczynać przyjmowania innych leków (w tym leków dostępnych bez recepty) bez porozumienia z lekarzem.
- Nie należy przerywać przyjmowania leku Lixiana bez porozumienia z lekarzem, ponieważ może to zwiększyć ryzyko powstania zakrzepów krwi.
- Należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta, dołączonej do każdego opakowania leku Lixiana.

KIEDY NALEŻY ZWRÓCIĆ SIĘ PO POMOC LEKARSKĄ

RYZYSKO KRWAWIENIA

Przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak lek Lixiana, może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia. Dlatego ważne jest, aby pacjent znał możliwe objawy krwawienia i **natychmiast** zwrócił się do lekarza, jeśli wystąpi jakikolwiek spośród wymienionych objawów:

- wybroczyny lub krwawienie pod skórą
- krew w moczu
- odpluwanie krwi w kaszlu
- wymiotowanie krwią lub wymiociny wyglądem przypominające fusy po kawie
- krwawienia z nosa lub skaleczenia, jeśli krwawienie nie ustępuje przez dłuższy czas
- smoliste stolce
- zawroty głowy lub nagły ból głowy
- niewyjaśnione zmęczenie
- nietypowe krwawienie z pochwy, w tym nasilone lub przedłużone krwawienie miesięczne

Jeśli wystąpią jakikolwiek nietypowe objawy, należy zwrócić się do lekarza.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Lixiana 15 mg tabletki powlekane
Lixiana 30 mg tabletki powlekane
Lixiana 60 mg tabletki powlekane
Edoksaban

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lixiana i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lixiana
3. Jak przyjmować lek Lixiana
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lixiana
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Lixiana i w jakim celu się go stosuje

Lek Lixiana zawiera substancję czynną edoksaban i należy do grupy tzw. leków przeciwzakrzepowych. Lek ten pomaga zapobiegać powstawaniu zakrzepów krwi. Lek działa przez blokowanie aktywności czynnika Xa, który jest ważnym czynnikiem krzepnięcia krwi.

Lek Lixiana jest stosowany u dorosłych:

- **w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi w mózgu (udar) oraz w innych naczyniach krwionośnych w organizmie**, jeśli u pacjenta stwierdzono zaburzenia rytmu serca nazywane niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz występowanie co najmniej jednego, dodatkowego czynnika ryzyka.
- **w leczeniu zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) oraz w naczyniach krwionośnych płuc (zatorowość płucna)**, a także w **zapobieganiu ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi** w naczyniach krwionośnych kończyn dolnych i (lub) płuc.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lixiana

Kiedy nie przyjmować leku Lixiana:

- jeśli pacjent ma uczulenie na edoksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje czynne krwawienie
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan prowadzące do zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (np., wrzód żołądka, uraz lub krwawienie do mózgu, lub ostatnio przebyty zabieg chirurgiczny mózgu lub oczu)
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zapobiegające krzepnięciu krwi (np. warfaryna, dabigatran, rywaroksaban, apiksaban lub heparyna), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeśli heparyna podawana jest w celu utrzymania drożności cewnika w żyłę lub tętnicy.
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia
- jeśli pacjent ma niekontrolowane, wysokie ciśnienie tętnicze
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lixiana należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta, z powodu jakiegokolwiek spośród wymienionych stanów, występuje zwiększone ryzyko krwawienia:
 - krańcowa niewydolność nerek lub gdy pacjent jest dializowany
 - ciężka choroba wątroby
 - zaburzenia krzepnięcia krwi
 - choroba naczyń krwionośnych tylnej części gałek ocznych (retinopatia)
 - niedawne krwawienie w mózgu (krwawienie śródczaszkowe lub śródmózgowe)
 - problemy z naczyniami krwionośnymi w mózgu lub rdzeniu kręgowym
- jeśli pacjent ma mechaniczną zastawkę serca

Lek Lixiana w dawce 15 mg jest przeznaczony do stosowania wyłącznie podczas zmiany leczenia z leku Lixiana w dawce 30 mg na antagonistę witaminy K (np. warfarynę) (patrz punkt 3 Jak przyjmować lek Lixiana).

Jeśli pacjent musi być poddany operacji:

Trzeba bardzo dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza, dotyczących przyjęcia leku Lixiana w ściśle określonym czasie przed operacją lub po operacji. Jeśli jest to możliwe, należy przerwać stosowanie leku Lixiana przynajmniej 24 godziny przed operacją. Lekarz zdecyduje, kiedy wznowić przyjmowanie leku Lixiana.

Dzieci i młodzież

Lek Lixiana nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Brak jest danych dotyczących stosowania leku u dzieci i młodzieży.

Lek Lixiana a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jeśli pacjent stosuje jakikolwiek z poniższych leków:

- niektóre leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (np. ketokonazol)
- leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. dronedaron, chinidyna, werapamil)
- inne leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (np. heparyna, klopidogrel lub antagoniści witaminy K, w tym warfaryna, acenokumarol, fenprokumon lub dabigatran, rywaroksaban, apiksaban)
- antybiotyki (np. erytromycyna)
- leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu (np. cyklosporyna)

- leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. naproksen lub kwas acetylosalicylowy (aspiryna))

Należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lixiana, ponieważ leki te mogą nasilać działanie leku Lixiana i zwiększać ryzyko wystąpienia niespodziewanych krwawień. Lekarz zdecyduje, czy zastosować lek Lixiana oraz czy pacjenta należy poddać obserwacji.

Jeśli pacjent stosuje jakikolwiek z poniższych leków:

- niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital)
- ziele dziurawca zwyczajnego, lek ziołowy stosowany w leczeniu lęku i łagodnej depresji
- ryfampicynę, która należy do grupy antybiotyków.

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z powyższych leków, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lixiana, ponieważ działanie leku Lixiana może ulec osłabieniu. Lekarz zdecyduje, czy zastosować lek Lixiana oraz czy pacjenta należy poddać obserwacji.

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować leku Lixiana, jeśli pacjentka jest w ciąży lub jeśli karmi piersią. Jeżeli istnieje ryzyko, że pacjentka może zajść w ciążę, należy w czasie przyjmowania leku Lixiana zastosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli w czasie stosowania tego leku pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, który zdecyduje o dalszym leczeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

3. Jak przyjmować lek Lixiana

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile tabletek należy zażyć

Zalecana dawka to jedna tabletkę **60 mg** raz na dobę.

- **Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek**, dawka może zostać zmniejszona przez lekarza do jednej tabletki **30 mg** raz na dobę.
- **Jeśli masa ciała pacjenta wynosi 60 kg lub mniej**, zalecana dawka to jedna tabletkę **30 mg** raz na dobę.
- **Jeśli pacjent przyjmuje z przepisu lekarza leki znane jako inhibitory P-gp:** cyklosporynę, dronedaron, erytromycynę lub ketokonazol, zalecana dawka to jedna tabletkę **30 mg** raz na dobę.

Jak przyjmować tabletkę

Tabletkę należy połknąć w całości, najlepiej popijając wodą. Lek Lixiana może być przyjmowany z posiłkiem lub bez.

Lekarz może zmienić leczenie przeciwzakrzepowe pacjenta:

Zmiana z antagonisty witaminy K (np. warfaryna) na lek Lixiana

Przerwać przyjmowanie antagonisty witaminy K (np. warfaryna). Lekarz zleci wykonanie badania krwi i powie pacjentowi, kiedy rozpocząć przyjmowanie leku Lixiana.

Zmiana z doustnego leku przeciwzakrzepowego innego niż antagonistę witaminy K (dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban) na lek Lixiana

Przerwać przyjmowanie poprzedniego leku (np. dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu) i rozpocząć przyjmowanie leku Lixiana w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki.

Zmiana z leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo (np. heparyna) na lek Lixiana
Przerwać przyjmowanie leku przeciwzakrzepowego (np. heparyny) i rozpocząć stosowanie leku Lixiana w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki.

Zmiana z leku Lixiana na antagonistę witaminy K (np. warfaryna)

Jeśli pacjent przyjmuje obecnie lek Lixiana w dawce 60 mg:

Lekarz zaleci pacjentowi zmniejszenie dawki leku Lixiana do jednej tabletki 30 mg raz na dobę oraz jednoczesne przyjmowanie antagonisty witaminy K (np. warfaryny). Lekarz zleci wykonanie badania krwi i powie pacjentowi, kiedy przerwać przyjmowanie leku Lixiana.

Jeśli pacjent przyjmuje obecnie lek Lixiana w dawce 30 mg (dawka zmniejszona):

Lekarz zaleci pacjentowi zmniejszenie dawki leku Lixiana do jednej tabletki 15 mg raz na dobę oraz jednoczesne przyjmowanie antagonisty witaminy K (np. warfaryny). Lekarz zleci wykonanie badania krwi i powie pacjentowi, kiedy przerwać przyjmowanie leku Lixiana.

Zmiana z leku Lixiana na lek przeciwzakrzepowy inny niż antagonistę witaminy K (dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban)

Przerwać przyjmowanie leku Lixiana i rozpocząć przyjmowanie leku przeciwzakrzepowego innego niż antagonistę witaminy K (np. dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban) w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki leku Lixiana.

Zmiana z leku Lixiana na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (np. heparyna)

Przerwać przyjmowanie leku Lixiana i rozpocząć przyjmowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo (np. heparyna) w czasie przyjęcia kolejnej planowanej dawki leku Lixiana.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Lixiana

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o przyjęciu zbyt dużej ilości tabletek leku Lixiana.

Jeśli pacjent przyjął większą ilość leku Lixiana, niż zostało to zalecone, możliwe jest zwiększenie ryzyka krwawienia.

Pominięcie zastosowania leku Lixiana

Należy jak najszybciej przyjąć tabletkę, a następnego dnia kontynuować przyjmowanie raz na dobę, zgodnie z zaleceniami. Nie należy przyjmować tego samego dnia dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Lixiana

Nie wolno przerywać stosowania leku Lixiana bez uprzedniego porozumienia z lekarzem., ponieważ lek Lixiana leczy i zapobiega poważnym chorobom.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jak inne leki o podobnym działaniu (leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi), lek Lixiana może powodować krwawienie, które potencjalnie może zagrażać życiu. Nie zawsze będą to oczywiste czy widoczne oznaki krwawienia.

Jeśli u pacjenta wystąpi jakiegokolwiek krwawienie, które nie ustaje samoistnie lub występują objawy nasilonego krwawienia (nietyczne osłabienie, zmęczenie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub wystąpienie obrzęku o niewyjaśnionej przyczynie) należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

Lekarz może zdecydować o konieczności bardzo dokładnej obserwacji pacjenta lub zmianie sposobu leczenia.

Lista możliwych działań niepożądanych:

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10):

- Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby
- Krwawienie ze skóry lub krwawienie podskórne
- Niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek)
- Krwawienie z nosa
- Krwawienie z pochwy
- Wysypka
- Krwawienie w jelicie
- Krwawienie z ust i (lub) gardła
- Krew w moczu
- Krwawienie pourazowe (po nakłuciu)
- Krwawienie w żołądku
- Nudności
- Świąd

Niezbyt często (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100):

- Inne rodzaje krwawienia
- Krwawienie w oku
- Krwawienie z rany pooperacyjnej po zabiegu chirurgicznym
- Odpluwanie krwi podczas kaszlu
- Krwawienie w mózgu
- Reakcja alergiczna
- Pokrzywka

Rzadko (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 1 000):

- Krwawienie w mięśniach
- Krwawienie w stawach
- Krwawienie w brzuchu
- Krwawienie w sercu
- Krwawienie wewnątrz czaszki
- Krwawienie po zabiegu chirurgicznym

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Lixiana

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym po: Termin ważności (EXP) i każdym blisterze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lixiana

- Substancją czynną jest edoksabanu (w postaci tosyłanu).
Lixiana 15 mg: Każda tabletką zawiera 15 mg edoksabanu (w postaci tosyłanu).
Lixiana 30 mg: Każda tabletką zawiera 30 mg edoksabanu (w postaci tosyłanu).
Lixiana 60 mg: Każda tabletką zawiera 60 mg edoksabanu (w postaci tosyłanu).
- Pozostałe składniki to:
Lixiana 15 mg: Rdzeń tabletki: mannitol (E421), skrobia żelowana, krospowidon, hydroksypropyloceluloza, magnezu stearynian (E470b).
Lixiana 30 mg: Rdzeń tabletki: mannitol (E421), skrobia żelowana, krospowidon, hydroksypropyloceluloza, magnezu stearynian (E470b).
Lixiana 60 mg: Rdzeń tabletki: mannitol (E421), skrobia żelowana, krospowidon, hydroksypropyloceluloza, magnezu stearynian (E470b).
- Otoczka:
Lixiana 15 mg: hypromeloza (E464), makrogol 8000, tytanu dwutlenek (E171), talk, wosk Carnauba, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172).
Lixiana 30 mg: hypromeloza (E464), makrogol 8000, tytanu dwutlenek (E171), talk, wosk Carnauba, żelaza tlenek czerwony (E172).
Lixiana 60 mg: hypromeloza (E464), makrogol 8000, tytanu dwutlenek (E171), talk, wosk Carnauba, żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Lixiana i co zawiera opakowanie

Lixiana 15 mg to pomarańczowe, zaokrąglone tabletki powlekane (6,7 mm średnicy) z wytłoczonym „DSC L15” po jednej stronie.

Pakowane są w blistry w pudełkach tekturowych po 10 tabletek powlekanych lub w blistry podzielone na dawki pojedyncze w pudełkach tekturowych po 10 x 1 tabletką powlekana.

Lixiana 30 mg to różowe, zaokrąglone tabletki powlekane (8,5 mm średnicy) z wytłoczonym „DSC L30” po jednej stronie.

Pakowane są w blistry w pudełkach tekturowych po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych lub w blistry podzielone na dawki pojedyncze w pudełkach tekturowych po 10 x 1, 50 x 1 lub 100 x 1 tabletką powlekana.

Lixiana 60 mg to żółte, zaokrąglone tabletki powlekane (10,5 mm średnicy) z wytłoczonym „DSC L60” po jednej stronie.

Pakowane są w blistry w pudełkach tekturowych po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych lub w blistry podzielone na dawki pojedyncze w pudełkach tekturowych po 10 x 1, 50 x 1 lub 100 x 1 tabletką powlekana.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Niemcy

Wytwórca:

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 10 48 95 95

България

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Тел.: +49-(0) 89 7808 0

Česká republika

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Danmark

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tlf: +49-(0) 89 7808 0

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel. +49-(0) 89 7808 0

Eesti

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Ελλάδα

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

España

Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11

Francja

Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Irlandia

Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Sími: +49-(0) 89 7808 0

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

Latvija

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Lietuva

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 10 48 95 95

Magyarország

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel.: +49-(0) 89 7808 0

Malta

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tlf: +49-(0) 89 7808 0

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

Polska

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel.: +49-(0) 89 7808 0

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Lda.
Tel: +351 21 4232010

România

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenija

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenská republika

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Puh/Tel: +49-(0) 89 7808 0

Sverige

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

United Kingdom

Daiichi Sankyo UK Ltd
Tel: +44-(0) 1753 893 600

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne po zeskanowaniu poniższego kodu QR za pomocą smartfona.

Te same informacje są również dostępne pod adresem www.dspatient.eu

<symbol zastępczy kodu QR>

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.