

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Delianda 15 mg filmsko obložene tablete
Delianda 30 mg filmsko obložene tablete
Delianda 60 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Delianda 15 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje edoksabanijev tozilat monohidrat, ki ustreza 15 mg edoksabana.

Delianda 30 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje edoksabanijev tozilat monohidrat, ki ustreza 30 mg edoksabana.

Delianda 60 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje edoksabanijev tozilat monohidrat, ki ustreza 60 mg edoksabana.

Pomožna snov z znanim učinkom: dekstrati (glukoza).

Ena 15 mg tableta vsebuje približno 42 mg glukoze.

Ena 30 mg tableta vsebuje približno 84 mg glukoze.

Ena 60 mg tableta vsebuje približno 168 mg glukoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Delianda 15 mg filmsko obložene tablete: svetlo rjavkasto oranžne, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako E1 na eni strani tablete. Velikost tablete: premer približno 6 mm.

Delianda 30 mg filmsko obložene tablete: rožnate, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako E2 na eni strani tablete. Velikost tablete: premer približno 8 mm.

Delianda 60 mg filmsko obložene tablete: rjavkasto rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako E3 na eni strani tablete. Velikost tablete: premer približno 10 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Delianda je indicirano za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVA – Non-Valvular Atrial Fibrillation) z enim ali več dejavniki tveganja, kot so kongestivno popuščanje srca, hipertenzija, starost ≥ 75 let, sladkorna bolezen, predhodna možganska kap ali prehodna možganska ishemija (TIA – Transient Ischaemic Attack).

Zdravilo Delianda je indicirano za zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter za preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih (za hemodinamično nestabilne bolnike s PE glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Odmerjanje

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije

Priporočeni odmerek je 60 mg edoksabana enkrat na dan.

Zdravljenje bolnikov z NVAf z edoksabanom je treba nadaljevati dolgo časa.

Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE (VTE)

Priporočeni odmerek je 60 mg edoksabana enkrat na dan po začetni vsaj 5-dnevni uporabi parenteralnega antikoagulant (glejte poglavje 5.1). Edoksabana in začetnega parenteralnega antikoagulant ne smete dajati sočasno.

Trajanje terapije za zdravljenje GVT in PE (venske tromboembolije (VTE)) in preprečevanje ponovne VTE se določi individualno po skrbni oceni koristi zdravljenja glede na tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4). Kratkotrajna terapija (vsaj 3 mesece) naj temelji na prehodnih dejavnikih tveganja (npr. nedavna operacija, poškodba, imobilizacija), dolgotrajna terapija pa naj temelji na trajnih dejavnikih tveganja ali idiopatski GVT ali PE.

Za NVAf in VTE je priporočeni odmerek 30 mg edoksabana enkrat na dan pri bolnikih z enim ali več od naslednjih kliničnih dejavnikov:

- zmerna ali huda okvara ledvic (očistek kreatinina (CrCl) 15–50 ml/min),
- majhna telesna masa ≤ 60 kg,
- sočasna uporaba katerega od naslednjih inhibitorjev P-glikoproteina (P-gp): ciklosporin, dronedaron, eritromicin ali ketokonazol.

Preglednica 1: Povzetek odmerjanja pri NVAf in VTE (GVT in PE)

Povzetek smernic za odmerjanje		
priporočeni odmerek		60 mg edoksabana enkrat na dan
Priporočila za odmerjanje za bolnike z enim ali več od naslednjih kliničnih dejavnikov:		
okvara ledvic	zmerna ali huda (CrCl 15–50 ml/min)	30 mg edoksabana enkrat na dan
majhna telesna masa	≤ 60 kg	
inhibitorji P-gp	ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol	

Pozabljeni odmerek

Če bolnik pozabi vzeti odmerek edoksabana, naj ga nemudoma vzame, potem pa naslednjega dne nadaljuje z jemanjem enkrat na dan, kot je priporočeno. Bolnik naj ne vzame dvakratnega predpisanega odmerka istega dne, da bi nadomestil pozabljeni odmerek.

Zamenjava edoksabana z drugim zdravilom in obratno

Pri bolnikih z NVAf in VTE je pomembna neprekinjena antikoagulantna terapija. Možne so situacije, ko je upravičena sprememba antikoagulantne terapije (preglednica 2).

Preglednica 2: Zamenjava antikoagulantnih zdravil pri NVAf in VTE (GVT in PE)

Zamenjava drugega antikoagulant z edoksabanom		
Zamenjava zdravila	z zdravilom	Priporočilo
antagonist vitamina K (VKA)	edoksaban	Ukinite VKA in začnite z edoksabanom, ko bo mednarodno normalizirano razmerje (INR) $\leq 2,5$.

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

drugi peroralni antikoagulant, razen VKA - dabigatran - rivaroksaban - apiksaban	edoksaban	Ukinite dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban in začnite z edoksabanom ob času naslednjega odmerka peroralnega antikoagulanta (glejte poglavje 5.1).
parenteralni antikoagulant	edoksaban	Ta zdravila se ne smejo uporabljati sočasno. Subkutani antikoagulant (npr.: heparin z majhno molekulsko maso (LMWH – low molecular weight heparin), fondaparinuks): ukinite subkutani antikoagulant in začnite dajati edoksaban ob času naslednjega načrtovanega odmerka subkutanega antikoagulanta.
		Intravenski nefrakcionirani heparin (UFH – unfractionated heparin): ukinite infuzijo in 4 ure pozneje začnite dajati edoksaban.

Zamenjava edoksabana z drugim antikoagulantom		
Zamenjava zdravila	z zdravilom	Priporočilo
edoksaban	VKA	Med prehodom z edoksabana na VKA obstaja možnost nezadostne antikoagulacije. Med prehajanjem na alternativen antikoagulant morate zagotoviti neprekinjeno zadostno antikoagulacijo. <i>Peroralna možnost:</i> bolnikom, ki trenutno prejemajo 60-miligramski odmerek, dajte 30-miligramski odmerek edoksabana enkrat na dan skupaj z ustreznim odmerkom VKA. Bolnikom, ki trenutno prejemajo 30-miligramski odmerek (zaradi enega ali več naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerne do huda okvara ledvic (CrCl 15–50 ml/min), majhna telesna masa ali uporaba z določenimi inhibitorji P-gp), dajte 15-miligramski odmerek edoksabana enkrat na dan skupaj z ustreznim odmerkom VKA. Bolniki naj ne vzamejo polnitvenega odmerka VKA, da bi takoj dosegli stabilno INR med 2 in 3. Priporočljivo je upoštevati vzdrževalni odmerek VKA, in če je bolnik prej jemal VKA, uporabiti veljavni algoritem zdravljenja z VKA, odvisnega od INR, v skladu z lokalno prakso. Ko se doseže stabilno INR $\geq 2,0$, edoksaban ukinite. Večina bolnikov (85 %) bi morala biti sposobna doseči INR $\geq 2,0$ v 14 dneh sočasnega zdravljenja z edoksabanom in VKA. Po 14 dneh je priporočljivo edoksaban ukiniti in še naprej titrirati VKA, da se doseže INR med 2 in 3. Prvih 14 dni sočasnega zdravljenja je priporočljivo

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		meriti INR vsaj trikrat tik pred jemanjem dnevnega odmerka edoksabana, da se vpliv edoksabana na meritve INR kolikor mogoče zmanjša. Sočasno dajanje edoksabana in VKA lahko zveča INR po odmerku edoksabana za do 46 %.
		<i>Parenteralna možnost:</i> ukinite edoksaban in bolniku dajte parenteralni antikoagulant in VKA ob času naslednjega načrtovanega odmerka edoksabana. Ko se doseže stabilno $INR \geq 2,0$, parenteralni antikoagulant ukinite in nadaljujte z VKA.
edoksaban	peroralni antikoagulant, razen VKA	Ukinite edoksaban in začnite z antikoagulantom, ki ni VKA, ob času naslednjega načrtovanega odmerka edoksabana.
edoksaban	parenteralni antikoagulant	Teh zdravil ne smete uporabljati sočasno. Ukinite edoksaban in začnite s parenteralnim antikoagulantom ob času naslednjega načrtovanega odmerka edoksabana.

Posebne populacije

Starejši

Zmanjšanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pred začetkom zdravljenja z edoksabanom je treba pri vseh bolnikih oceniti delovanje ledvic prek izračuna CrCl, da izločite bolnike z boleznijo ledvic v končnem stadiju (t. j. $CrCl < 15$ ml/min) in da uporabite pravi odmerek edoksabana pri bolnikih s $CrCl$ 15–50 ml/min (30 mg enkrat na dan) in pri bolnikih s $CrCl > 50$ ml/min (60 mg enkrat na dan), ter takrat, ko se odločate glede uporabe edoksabana pri bolnikih z zvišanim CrCl (glejte poglavje 4.4).

Delovanje ledvic je treba oceniti tudi, če se med zdravljenjem pojavi sum na spremembo v delovanju ledvic (npr. hipovolemija, dehidracija in sočasna uporaba določenih zdravil).

Metoda, uporabljena za oceno delovanja ledvic ($CrCl$ v ml/min) med kliničnim razvojem edoksabana, je bila Cockcroft-Gaultova metoda. Formula je naslednja:

- Za kreatinin v $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{starost [v letih]}) \times \text{masa [kg]} (\times 0,85 \text{ pri ženskah})}{\text{serumski kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Za kreatinin v mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{starost [v letih]}) \times \text{masa [kg]} (\times 0,85 \text{ pri ženskah})}{72 \times \text{serumski kreatinin [mg/dl]}}$$

Ta metoda je priporočena pri ocenjevanju $CrCl$ bolnikov pred zdravljenjem z edoksabanom in med njim.

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic ($CrCl > 50$ –80 ml/min) je priporočeni odmerek 60 mg edoksabana enkrat na dan.

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (CrCl 15–50 ml/min) je priporočeni odmerek 30 mg edoksabana enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih, ki imajo bolezen ledvic v končnem stadiju (ESRD) (CrCl < 15 ml/min) ali so na dializi, uporabe edoksabana ne priporočajo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Uporaba edoksabana je kontraindicirana pri bolnikih z boleznijo jeter, ki imajo hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter edoksabana ne priporočajo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je priporočeni odmerek 60 mg edoksabana enkrat na dan (glejte poglavje 5.2). Edoksaban je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter previdno uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Bolnike z zvišanimi jetrnimi encimi (alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-transaminaza (AST) > 2 x zgornja meja normalnih vrednosti (ULN – Upper Limit of Normal)) ali celotnim bilirubinom $\geq 1,5$ x ULN so izključili iz kliničnih študij. Zato je treba edoksaban pri tej skupini bolnikov previdno uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pred uvajanjem edoksabana je treba opraviti testiranje funkcije jeter.

Telesna masa

Pri bolnikih s telesno maso ≤ 60 kg je priporočeni odmerek 30 mg edoksabana enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Spol

Zmanjšanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba zdravila Delianda z inhibitorji P-glikoproteina (P-gp)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravilo Delianda in naslednje inhibitorje P-gp: ciklosporin, dronedaron, eritromicin ali ketokonazol, je priporočeni odmerek 30 mg zdravila Delianda enkrat na dan (glejte poglavje 4.5). Pri sočasni uporabi amjodarona, kinidina ali verapamila ni potrebno nikakršno zmanjševanje odmerka (glejte poglavje 4.5).

Uporabe zdravila Delianda z drugimi inhibitorji P-gp, vključno z inhibitorji proteaze HIV, niso proučevali.

Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija

Pri bolnikih, ki bi lahko potrebovali kardioverzijo, je mogoče uvesti zdravilo Delianda ali nadaljevati z njegovo uporabo. Pri bolnikih, pri katerih se izvaja kardioverzija, vodena s transezofagealno ehokardiografijo (TEE), in ki niso bili predhodno zdravljeni z antikoagulantmi, je treba zdravljenje z zdravilom Delianda začeti vsaj **2 uri** pred kardioverzijo, da se zagotovi zadostna antikoagulacija (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Kardioverzijo je treba izvesti največ 12 ur po odmerku zdravila Delianda na dan posega.

Za vse bolnike, pri katerih se izvaja kardioverzija: Pred kardioverzijo se je treba prepričati, da je bolnik vzel zdravilo Delianda, kakor je bilo predpisano. Pri bolnikih, pri katerih se izvaja kardioverzija, se je treba pri odločitvah glede uvedbe in trajanja zdravljenja ravnati po uveljavljenih smernicah za zdravljenje z antikoagulantmi.

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih od rojstva do 18. leta starosti s potrjenim dogodkom VTE (PE in/ali GVT) uporabe edoksabana ne priporočajo, ker njegova učinkovitost ni bila dokazana. Razpoložljivi podatki pri bolnikih z VTE so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Edoksaban se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Če bolnik ne more pogoltniti celih tablet, je tablete zdravila Delianda mogoče zdrobiti in zmešati z vodo ali jabolčno čežano ter jih takoj peroralno zaužiti (glejte poglavje 5.2).

Tablete zdravila Delianda je mogoče tudi zdrobiti in suspendirati v majhni količini vode ter jih takoj aplicirati prek nazogastrične sonde ali želodčne cevke za hranjenje, ki jo je treba nato izprati z vodo (glejte poglavji 5.2 in 6.6). Zdrobljene tablete zdravila Delianda so v vodi ali jabolčni čežani stabilne do 4 ure.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Klinično pomembna aktivna krvavitev.

Bolezen jeter, ki je povezana z motnjami strjevanja krvi in s klinično pomembnim tveganjem za krvavitve.

Poškodbe ali stanja, za katere se meni, da predstavljajo pomembno tveganje za velike krvavitve. To lahko vključuje aktivno ali nedavno razjedo v prebavilih, prisotno maligno neoplazmo z visokim tveganjem za krvavitve, nedavno poškodbo možganov ali hrbtenice, nedavni kirurški poseg na možganih, hrbtenici ali očeh, nedavno intrakranialno krvavitev, varice požiralnika ali sum nanje, arteriovenske nepravilnosti, žilne anevrizme ali velike intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti.

Neobvladana težka hipertenzija.

Sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom, npr. nefrakcioniranim heparinom, heparinom z majhno molekulsko maso (enoksaparin, dalteparin in drugi), derivati heparina (fondaparinuks in drugi), peroralnimi antikoagulanti (varfarin, dabigatran eteksilat, rivaroksaban, apiksaban in drugi), razen v posebnih primerih zamenjave peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja (glejte poglavje 4.2) ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Edoksaban 15 mg ni indiciran za monoterapijo, saj bi lahko prišlo do zmanjšane učinkovitosti. Indiciran je le v postopku prehoda z edoksabana 30 mg (bolniki z enim ali več kliničnimi dejavniki za zvečano izpostavljenost; glejte preglednico 1) na VKA, v kombinaciji z ustreznim odmerkom VKA (glejte preglednico 2, poglavje 4.2).

Nevarnost krvavitve

Edoksaban zvečuje tveganje krvavitve in lahko povzroči resno krvavitev, ki je lahko smrtna. Priporočljivo je, da se edoksaban, podobno kot drugi antikoagulanti, uporablja previdno pri bolnikih z zvečanim tveganjem za krvavitve. Zdravljenje z edoksabanom je treba prekiniti, če se pojavijo hude krvavitve (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V kliničnih preskušanjih so med dolgotrajnim zdravljenjem z edoksabanom pogosteje opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, prebavil, rodil in sečil) in slabokrvnost kot pri zdravljenju z VKA. Poleg ustreznega kliničnega nadzora je za odkrivanje prikritih krvavitev lahko koristno laboratorijsko določanje vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno.

Pri številnih podskupinah bolnikov, ki so podrobno opredeljene v nadaljevanju, obstaja zvečano tveganje za krvavitve. Te bolnike je treba po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov zapletov s krvavitvami in anemije (glejte poglavje 4.8). Vsako nerazloženo zmanjšanje hemoglobina ali znižanje krvnega tlaka mora sprožiti iskanje mesta krvavitve.

Antikoagulantnega delovanja edoksabana ni mogoče zanesljivo spremljati s standardnimi laboratorijskimi testi. Specifične učinkovine, ki bi nevtralizirala antikoagulantni učinek edoksabana, ni na voljo (glejte poglavje 4.9).

Hemodializa ne prispeva pomembno k očistku edoksabana (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Pri sočasnem dajanju edoksabana in acetilsalicilne kisline (ASA) pri starejših bolnikih moramo biti previdni zaradi možnega večjega tveganja krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Okvara ledvic

Plazemska površina pod krivuljo (AUC) pri preiskovancih z blago ($\text{CrCl} > 50\text{--}80\text{ ml/min}$), zmerno ($\text{CrCl} 30\text{--}50\text{ ml/min}$) in hudo ($\text{CrCl} < 30\text{ ml/min}$, ki pa niso na dializi) okvaro ledvic je bila zvečana za 32 %, 74 % oziroma 72 %, v primerjavi s preiskovanci z normalno funkcijo ledvic (glejte poglavje 4.2 za zmanjšanje odmerkov).

Pri bolnikih z boleznijo ledvic v končnem stadiju ali na dializi zdravila Delianda ne priporočajo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Delovanje ledvic pri NVAF

Pri edoksabanu so v primerjavi z dobro vodenim zdravljenjem z varfarinom opazili trend v smeri zmanjševanja učinkovitosti ob zviševanju CrCl (glejte poglavje 5.1 za ENGAGE AF-TIMI 48 in dodatne podatke iz E314 in ETNA-AF).

Edoksaban se pri bolnikih z NVAF in visokim CrCl sme uporabljati le po skrbni individualni presoji tveganja za tromboembolijo in krvavitev.

Ocena delovanja ledvic: CrCl je treba pri vseh bolnikih spremljati na začetku zdravljenja, nato pa skladno s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporaba edoksabana ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je treba edoksaban previdno uporabljati (glejte poglavje 4.2).

Bolnike z zvišanimi jetrnimi encimi ($\text{ALT/AST} > 2 \times \text{ULN}$) ali s celotnim bilirubinom $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ so izključili iz kliničnih študij. Zato je treba edoksaban pri tej skupini bolnikov previdno uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pred uvajanjem edoksabana je treba opraviti testiranje funkcije jeter.

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih, ki se zdravijo z edoksabanom dalj od 1 leta, je priporočljivo spremljanje funkcije jeter v rednih presledkih.

Ukinitev zaradi operacije in drugih posegov

Če morate antikoagulacijo prekiniti, da se zmanjša nevarnost krvavitve pri kirurških ali drugih postopkih, edoksaban ukinite, takoj ko je to mogoče, po možnosti pa vsaj 24 ur pred postopkom. Pri odločanju, ali naj se poseg odloži na čas, ko bo minilo 24 ur od zadnjega odmerka edoksabana, je treba pretehtati zvečanje tveganja za krvavitve in nujnost posega. Po kirurških ali drugih postopkih je treba edoksaban ponovno uvesti takoj, ko se vzpostavi zadostna hemostaza, pri čemer upoštevajte, da je čas do nastopa antikoagulantnega terapevtskega učinka edoksabana 1–2 uri. Če bolnik med kirurškim posegom ali po njem ne more jemati peroralnih zdravil, pride v poštev uporaba parenteralnega antikoagulant, nato pa prehod na edoksaban enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na hemostazo, lahko zveča nevarnost krvavitve. Ta zdravila vključujejo ASA, inhibitorje trombocitov P2Y₁₂, druge antitrombotike, fibrinolitico terapijo, selektivne zaviralce privzema serotonina (SSRI) ali zaviralce privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in kronična nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (glejte poglavje 4.5).

Umetne srčne zaklopke in zmerna do težka mitralna stenoza

Pri bolnikih z mehaničnimi srčnimi zaklopkami, pri bolnikih prve 3 mesece po vsaditvi bioprotetične srčne zaklopke z atrijsko fibrilacijo ali brez nje in pri bolnikih z zmerno do težko mitralno stenozo edoksabana niso proučevali. Zato uporaba edoksabana pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Hemodinamično nestabilni bolniki s PE ali bolniki, ki potrebujejo trombolizo ali pljučno embolektomijo

Edoksaban ni priporočen kot alternativa UFH pri bolnikih s pljučno embolijo, ki so hemodinamično nestabilni ali bodo morda prejeli trombolizo ali pljučno embolektomijo, saj varnost in učinkovitost edoksabana v teh kliničnih situacijah nista bili ugotovljeni.

Bolniki z aktivnim rakom

Učinkovitost in varnost edoksabana v zdravljenju in/ali preprečevanju VTE pri bolnikih z aktivnim rakom nista bili ugotovljeni.

Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

Uporaba peroralnih antikoagulantov z neposrednim delovanjem, vključno z edoksabanom, pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ni priporočljiva. Zlasti pri trojno pozitivnih bolnikih (za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I) je zdravljenje s peroralnimi antikoagulanti z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Laboratorijski koagulacijski parametri

Čeprav pri zdravljenju z edoksabanom ni potrebno rutinsko spremljanje, lahko njegov vpliv na antikoagulacijo ocenimo s kalibriranim kvantitativnim testom zaviranja faktorja Xa (zaviranje FXa), ki lahko v določenih primerih, npr. pri prevelikem odmerjanju in nujnem kirurškem posegu, pomaga pri klinični odločitvi (glejte tudi poglavje 5.2).

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Edoksaban podaljšuje standardne koagulacijske teste, na primer protrombinski čas (PT), INR in aktivirani delni tromboplastinski čas (aPTT) zaradi inhibicije faktorja Xa (FXa). Pri pričakovanih terapevtskih odmerkih pa so spremembe vrednosti teh testov strjevanja krvi majhne, zelo spremenljive in niso koristne za spremljanje antikoagulantnega učinka edoksabana.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje dekstrate (glukozo). Bolniki z redko malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Edoksaban se absorbira pretežno v zgornjem gastrointestinalnem (GI) traktu. Zato zdravila ali bolezenska stanja, ki pospešujejo praznjenje želodca in motiliteto črevesa, lahko zmanjšajo raztapljanje in absorpcijo edoksabana.

Inhibitorji P-gp

Edoksaban je substrat za iztočni prenašalec P-gp. V farmakokinetičnih (FK) študijah je sočasna uporaba edoksabana skupaj z inhibitorji P-gp ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom, ketokonazolom, kinidinom ali verapamilom zvišala plazemske koncentracije edoksabana. Pri sočasni uporabi edoksabana s ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom ali ketokonazolom je potrebno zmanjšanje odmerka na 30 mg enkrat na dan. Pri sočasni uporabi edoksabana s kinidinom, verapamilom ali amjodaronom zmanjšanje odmerka na podlagi kliničnih podatkov ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Uporabe edoksabana z drugimi inhibitorji P-gp, tudi z inhibitorji proteaze virusa humane imunske pomanjkljivosti (HIV), niso proučevali.

Edoksaban 30 mg enkrat na dan moramo dajati med sočasno uporabo z naslednjimi inhibitorji P-gp:

- *Ciklosporin*: sočasno dajanje enkratnega odmerka ciklosporina 500 mg z enkratnim odmerkom edoksabana 60 mg je zvečalo AUC in največjo serumsko koncentracijo (C_{max}) edoksabana za 73 % oziroma 74 %.
- *Dronedaron*: dronedaron 400 mg dvakrat na dan 7 dni z enkratnim sočasnim odmerkom edoksabana 60 mg 5. dne je zvečal AUC in C_{max} edoksabana za 85 % oziroma 46 %.
- *Eritromicin*: eritromicin 500 mg štirikrat na dan 8 dni z enkratnim sočasnim odmerkom edoksabana 60 mg 7. dne je zvečal AUC in C_{max} edoksabana za 85 % oziroma 68 %.
- *Ketokonazol*: ketokonazol 400 mg enkrat na dan 7 dni z enkratnim sočasnim odmerkom edoksabana 60 mg 4. dne je zvečal AUC in C_{max} edoksabana za 87 % oziroma 89 %.

Edoksaban 60 mg enkrat na dan priporočajo med sočasno uporabo naslednjih inhibitorjev P-gp:

- *Kinidin*: kinidin 300 mg enkrat na dan 1. in 4. dne in trikrat na dan 2. in 3. dne z enkratnim sočasnim odmerkom edoksabana 60 mg 3. dne je zvečal AUC edoksabana v 24 urah za 77 % in C_{max} za 85 %.
- *Verapamil*: verapamil 240 mg enkrat na dan 11 dni z enkratnim sočasnim odmerkom edoksabana 60 mg 10. dne je zvečal AUC in C_{max} edoksabana za približno 53 %.
- *Amjodaron*: sočasno dajanje amjodarona 400 mg enkrat na dan z edoksabanom 60 mg enkrat na dan je zvečalo AUC za 40 % in C_{max} za 66 %. Tega niso imeli za klinično pomembno. V študiji ENGAGE AF-TIMI 48 pri NVAF so bili rezultati učinkovitosti in varnosti podobni pri preiskovancih s sočasno uporabo amjodarona in pri tistih brez nje.
- *Klaritromicin*: klaritromicin (500 mg dvakrat na dan) 10 dni z enkratnim sočasnim odmerkom edoksabana 60 mg 9. dne je zvečal AUC edoksabana za približno 53 % in C_{max} edoksabana za približno 27 %.

Spodbujevalci P-gp

PI_Text086285_1	- Updated:	Page 10 of 32
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sočasna uporaba edoksabana in spodbujevalca P-gp rifampicina zmanjša povprečno AUC edoksabana in skrajša njegov razpolovni čas ter hkrati lahko zmanjša njegove farmakodinamične učinke. Koncentracija edoksabana v plazmi se lahko zmanjša tudi pri sočasni uporabi drugih induktorjev P-gp (npr. fenitoina, karbamazepina, fenobarbitala ali šentjanževke). Pri sočasni uporabi s spodbujevalci P-gp je treba edoksaban previdno uporabljati.

Substrati P-gp

Digoksin

Edoksaban 60 mg enkrat na dan od 1. do 14. dne s sočasno uporabo večkratnih dnevnih odmerkov digoksina 0,25 mg dvakrat na dan (8. in 9. dne) in 0,25 mg enkrat na dan (10. do 14. dne) je zvečal C_{max} edoksabana za 17 % brez pomembnega vpliva na AUC ali ledvični očistek v stanju ravnovesja. Ko so raziskovali tudi učinke edoksabana na FK digoksina, se je C_{max} digoksina zvečala za približno 28 % in AUC za 7 %. Tega niso imeli za klinično pomembno. Nikakršno spreminjanje odmerka ni potrebno, kadar uporabljamo edoksaban z digoksinom.

Antikoagulant, antitrombocitna sredstva, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) ter selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) / zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)

Antikoagulant: Sočasna uporaba edoksabana z drugimi antikoagulantmi je kontraindicirana zaradi zvečane nevarnosti krvavitve (glejte poglavje 4.3).

ASA: Sočasna uporaba ASA (100 mg ali 325 mg) in edoksabana je podaljšala čas krvavitve bolj kot vsako posamezno zdravilo. Sočasna uporaba velikega odmerka ASA (325 mg) je zvečala C_{max} in AUC edoksabana v stanju ravnovesja za 35 % oziroma 32 %. Sočasna kronična uporaba ASA v velikih odmerkih (325 mg) z edoksabanom ni priporočljiva. Sočasna uporaba odmerkov ASA, večjih od 100 mg, je dovoljena samo pod medicinskih nadzorom.

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba ASA (majhen odmerek ≤ 100 mg/dan), drugih antiagregacijskih zdravil in tienopiridinov dovoljena in je povzročila približno 2-kratno zvečanje velikih krvavitev v primerjavi z uporabo enega samega zdravila, čeprav v podobnem obsegu v skupini z edoksabanom in v skupini z varfarinom (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba ASA v majhnem odmerku (≤ 100 mg) ni vplivala na vrh ali na celotno izpostavljenost edoksabanu bodisi po enkratnem odmerku ali v stanju ravnovesja.

Edoksaban se lahko uporablja sočasno z ASA v majhnih odmerkih (≤ 100 mg/dan).

Zaviralci agregacije trombocitov: V študiji ENGAGE AF-TIMI 48 je bila sočasna uporaba monoterapije s tienopiridini (npr. klopidoogrelom) dovoljena in je povzročila zvečano klinično pomembno krvavitev, čeprav z manjšim tveganjem krvavitve pri edoksabanu kot pri varfarinu (glejte poglavje 4.4).

Izkušenj z uporabo edoksabana skupaj z dvojno antitrombocitno terapijo ali fibrinolitičnimi sredstvi je zelo malo.

NSAID: Sočasna uporaba naproksena in edoksabana je bolj podaljšala čas krvavitve kot vsako posamezno zdravilo. Naproksen ni vplival na C_{max} in AUC edoksabana. V kliničnih študijah je sočasna uporaba NSAID zvečala klinično pomembno krvavitev. Kronične uporabe NSAID z edoksabanom ne priporočajo.

SSRI/SNRI: Tako kot pri drugih antikoagulantih je ob sočasni uporabi SSRI ali SNRI zaradi njihovega poročanega učinka na trombocite nevarnost krvavitve lahko zvečana (glejte poglavje 4.4).

Vpliv edoksabana na druga zdravila

PI_Text086285_1	- Updated:	Page 11 of 32
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Edoksaban je zvečal $C_{\max}$ sočasno danega digoksina za 28 %; vendar pa se AUC ni spremenila. Edoksaban ni vplival na $C_{\max}$ in AUC kinidina.

Edoksaban je zmanjšal $C_{\max}$ in AUC sočasno danega verapamila za 14 % oziroma 16 %.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi med zdravljenjem z edoksabanom ne smejo zanositi.

Nosečnost

Varnost in učinkovitost edoksabana pri nosečnicah nista bili dokazani. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnega vpliva na sposobnost razmnoževanja, tveganja za krvavitve in dokazov, da edoksaban prehaja skozi placento, je uporaba zdravila Delianda med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Varnost in učinkovitost edoksabana pri doječih materah nista bili dokazani. Podatki z živali kažejo, da se edoksaban izloča v materino mleko. Uporaba zdravila Delianda je med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Odločiti se je treba, ali prenehati z dojenjem ali prenehati oz. prekiniti zdravljenje.

Plodnost

Posebnih študij o vplivu edoksabana na plodnost pri ljudeh niso opravili. V študiji na samcih in samicah podgan niso opazili vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Delianda nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil edoksabana temelji na dveh študijah 3. faze (21.105 bolnikov z NVAF in 8292 bolnikov z VTE (GVT in PE)) in na izkušnjah po prihodu zdravila na trg. Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z edoksabanom, o katerih so najpogosteje poročali, so epistaksa (7,7 %), hematurija (6,9 %) in anemija (5,3 %).

Krvavitev se lahko pojavi kjer koli in je lahko resna in celo smrtna (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 3 navaja seznam neželenih učinkov iz dveh ključnih študij 3. faze pri bolnikih z VTE in NVAF, združenih za obe indikaciji, in neželene učinke, ki so jih ugotovili v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih (SOC) po MedDRA in pogostnosti z uporabo naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov za NVAf in VTE

Organski sistem	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija	pogosti
trombocitopenija	občasni
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost	občasni
anafilaktična reakcija	redki
alergijski edem	redki
Bolezni živčevja	
omotica	pogosti
glavobol	pogosti
intrakranialna krvavitev (ICH)	občasni
subarahnoidna krvavitev	redki
Očesne bolezni	
krvavitev v veznici/beločnici	občasni
znotrajočesna krvavitev	občasni
Srčne bolezni	
perikardna krvavitev	redki
Žilne bolezni	
druge krvavitve	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
epistaksa	pogosti
hemoptiza	občasni
Bolezni prebavil	
bolečine v trebuhu	pogosti
krvavitve v spodnjih prebavilih	pogosti
krvavitve v zgornjih prebavilih	pogosti
krvavitev v usta/žrelo	pogosti
navzea	pogosti
retroperitonealna krvavitev	redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zvišan bilirubin v krvi	pogosti
zvišana gama-glutamil transferaza	pogosti
zvišana alkalna fosfataza v krvi	občasni
zvišane transaminaze	občasni
Bolezni kože in podkožja	
kožna krvavitev v mehkem tkivu	pogosti
izpuščaj	pogosti
pruritus	pogosti
urtikarija	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
intramuskularna krvavitev (brez utesnitvenega sindroma)	redki
znotraj sklepna krvavitev	redki
Bolezni sečil	
makroskopska hematurija/uretralna krvavitev	pogosti
nefropatija, povezana z antikoagulantami	neznana pogostnost
PI_Text086285_1	- Updated:
Page 13 of 32	

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Motnje reprodukcije in dojk	
vaginalna krvavitev ¹	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
krvavitev na mestu vboda	pogosti
Preiskave	
abnormalni testi delovanja jeter	pogosti
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
krvavitev na mestu operacije	občasni
subduralna krvavitev	redki
krvavitev pri posegu	redki

¹ O pogostnostih so poročali na podlagi populacije žensk v kliničnih študijah. O vaginalnih krvavitvah so poročali pogosto pri ženskah, mlajših od 50 let, in občasno pri ženskah, starejših od 50 let.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hemoragična anemija

Zaradi farmakološkega načina delovanja lahko uporabo edoksabana spremlja večje tveganje za prikrita ali očitne krvavitve iz tkiv ali organov, ki lahko povzročijo posthemoragično anemijo. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta, stopnje ali obsežnosti krvavitve in/ali anemije (glejte poglavje 4.9). V kliničnih preskušanjih so med dolgotrajnim zdravljenjem z edoksabanom pogostejše opazili krvavitve iz sluznic (tj. iz nosu, prebavil, rotil in sečil) in anemijo kot pri zdravljenju z antagonisti vitamina K. Poleg ustreznega kliničnega nadzora je za odkrivanje prikritih krvavitev lahko koristno laboratorijsko določanje vrednosti hemoglobina/hematokrita, če se to presodi kot potrebno. Tveganje za krvavitve je lahko večje v določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z nenadzorovano hudo arterijsko hipertenzijo in/ali sočasnim zdravljenjem, ki vpliva na hemostazo (glejte poglavje 4.4). Menstrualna krvavitev je lahko močnejša in/ali daljša. Krvavitev se lahko kaže z oslabelostjo, bledico, omotico, glavobolom ali otekanjem iz nepojasnjenega vzroka, dispnejo in šokom iz nepojasnjenega vzroka.

Pri uporabi edoksabana so poročali o znanih sekundarnih zapletih po hudi krvavitvi, kot sta utesnitveni sindrom in odpoved ledvic zaradi hipoperfuzije ali nefropatija, povezana z antikoagulantmi. Pri vsakem bolniku, ki prejema antikoagulacijska zdravila, je ob nastopu opisanih simptomov ali znakov treba pomisliti na možnost krvavitve.

Pediatrična populacija

Varnost edoksabana so ocenili v dveh študijah 3. faze (Hokusai VTE PEDIATRICS in ENNOBLE-ATE) pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18 let starosti z VTE (286 bolnikov, 145 bolnikov zdravljenih z edoksabanom) in boleznimi srca s tveganjem trombotičnih dogodkov (167 bolnikov, 109 bolnikov zdravljenih z edoksabanom). Na splošno je bil varnostni profil pri otrocih podoben kot pri populaciji odraslih bolnikov (glejte preglednico 3). Neželene učinke je imelo skupno 16,6 % pediatričnih bolnikov, zdravljenih z edoksabanom zaradi VTE.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

PI_Text086285_1	- Updated:	Page 14 of 32
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje edoksabana lahko povzroči krvavitev. Izkušenj s primeri prevelikega odmerjanja je zelo malo.

Specifičnega antidota, ki bi izničil farmakodinamične učinke edoksabana, ni na voljo.

V primeru prevelikega odmerka edoksabana pride v poštev čimprejšnja uporaba aktivnega oglja za zmanjšanje absorpcije. To priporočilo temelji na standardnem zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravil in na podatkih o podobnih snoveh, ki so na voljo, ker uporabe aktivnega oglja za zmanjšanje absorpcije edoksabana v kliničnem programu za edoksaban niso posebej raziskovali.

Ukrepi pri krvavitvah

Če se pri bolniku, ki prejema edoksaban, pojavi krvavitev, je treba naslednji odmerek edoksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas edoksabana je približno 10 do 14 ur (glejte poglavje 5.2). Ukrepi pri krvavitvah morajo biti prilagojeni posamezniku glede na resnost in mesto krvavitve. Po potrebi se lahko uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje, kot je mehanska kompresija (npr. v primeru hude epistakse), kirurška hemostaza s postopki za nadzor krvavitev, nadomeščanje tekočine in hemodinamska podpora, dajanje krvnih pripravkov (koncentrirani eritrociti ali sveža zamrznjena plazma, odvisno od prisotnosti anemije ali koagulopatije) ali trombocitov.

Pri smrtno nevarni krvavitvi, ki je ne moremo obvladati s transfuzijo ali hemostazo, so pokazali, da uporaba koncentrata protrombinskega kompleksa s 4 faktorji (PCC) v odmerku 50 i.e./kg nevtralizira učinke edoksabana 30 minut po končani infuziji.

V poštev lahko pride tudi rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Vendar je pri osebah, ki prejemajo edoksaban, z uporabo tega zdravila malo kliničnih izkušenj.

Odvisno od lokalne dostopnosti zdravniške službe je treba v primeru večjih krvavitev razmisliti o posvetu z zdravnikom, ki ima izkušnje z antikoagulantnim zdravljenjem.

Ni pričakovati, da bi protaminijev sulfat in vitamin K vplivala na antikoagulacijski učinek edoksabana.

Pri osebah, ki prejemajo edoksaban, ni izkušenj z antifibrinolitičnimi zdravili (traneksamično kislino, aminokaprojsko kislino). Koristi uporabe sistemskih hemostatikov (npr. dezmpresina, aprotinina) pri osebah, ki prejemajo edoksaban, niso strokovno utemeljene, prav tako pa ni izkušenj. Edoksaban se veže na beljakovine v plazmi, zato ni verjetno, da bi se dializiral.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, direktni zaviralci faktorja Xa, oznaka ATC: B01AF03.

Mehanizem delovanja

Edoksaban je visoko selektiven, direkten in reverzibilen zaviralec FXa, serinske proteaze, ki je locirana v končni skupni poti koagulacijske kaskade. Edoksaban zavira prosti FXa in aktivnost protrombinaze. Zaviranje FXa v koagulacijski kaskadi zmanjša nastajanje trombina, podaljšuje čas strjevanja in zmanjšuje tveganje nastanka tromba.

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični učinki edoksabana nastopijo hitro, v 1–2 urah, kar ustreza največji izpostavljenosti edoksabanu (C_{max}). Farmakodinamični učinki, merjeni s testom zaviranja FXa, so predvidljivi in sorazmerni odmerku in koncentraciji edoksabana. Zaradi zaviranja FXa edoksaban tudi podaljšuje čas strjevanja v testih, kakršna sta na primer PT in aPTT. Spremembe, ki so jih opazili v teh testih strjevanja, so pri terapevtskem odmerku pričakovane, a majhne, zelo variabilne in niso koristne za spremljanje antikoagulacijskega učinka edoksabana.

Učinki koagulacijskih markerjev pri prehodu z rivaroksabana, dabigatrana ali apiksabana na edoksaban

V kliničnofarmakoloških študijah so zdravi preiskovanci prejeli rivaroksaban 20 mg enkrat na dan, dabigatran 150 mg dvakrat na dan ali apiksaban 5 mg dvakrat na dan, ki mu je 4. dne sledil enkraten odmerek edoksabana 60 mg. Merili so vpliv na PT in druge koagulacijske biomarkerje (npr. zaviralec FXa, aPTT).

Po prehodu na edoksaban 4. dne je bil PT enak kot 3. dne pri rivaroksabanu in apiksabanu. Pri dabigatranu so opazili večjo aktivnost aPTT po uporabi edoksabana s predhodnim zdravljenjem z dabigatranom kot po zdravljenju samo z edoksabanom. Menijo, da je tako zaradi učinka "carry-over" zdravljenja z dabigatranom, vendar to ni podaljšalo časa krvavitve.

Kadar bolnik prehaja s teh antikoagulantov na edoksaban, na podlagi teh podatkov lahko damo prvi odmerek edoksabana ob času naslednjega načrtovanega odmerka prejšnjega antikoagulant (glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih embolij

Klinični program za edoksaban pri atrijski fibrilaciji je bil zasnovan, da bi prikazal učinkovitost in varnost dveh skupin odmerkov edoksabana v primerjavi z varfarinom za preprečevanje možganske kapi in sistemskih embolij pri preiskovancih z NVAf in ob zmernem do velikem tveganju možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov (SEE – systemic embolic events).

V ključni študiji ENGAGE AF-TIMI 48 (s številom dogodkov omejena, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa dvojno prikrita študija 3. faze s paralelnimi skupinami) je bilo 21 105 preiskovancev s povprečnim rezultatom kongestivnega popuščanja srca, hipertenzije, starosti ≥ 75 let, sladkorne bolezni in možganske kapi CHADS₂ 2,8, randomiziranih bodisi na skupino s terapijo z edoksabanom 30 mg enkrat na dan, bodisi na skupino s terapijo z edoksabanom 60 mg enkrat na dan bodisi z varfarinom. Preiskovancem v obeh skupinah zdravljenja z edoksabanom so odmerek prepolovili, če je bil prisoten eden ali več od naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerne okvara ledvic (CrCl 30–50 ml/min), majhna telesna masa (≤ 60 kg) ali sočasna uporaba specifičnih inhibitorjev P-gp (verapamil, kinidin, dronedaron).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil sestavljen iz dogodkov možganske kapi in SEE. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali: kombinacijo možganske kapi, SEE in kardiovaskularne (KV) smrtnosti; pomemben kardiovaskularen neželeni dogodek (MACE – major adverse cardiovascular event), ki je kombinacija miokardnega infarkta (MI), ki se ne konča s smrtjo, možganske kapi, ki se ne konča s smrtjo, SEE, ki se ne končajo s smrtjo, in smrti zaradi KV vzroka ali krvavitve; kombinacijo možganske kapi, SEE in smrtnosti ne glede na vzrok.

Mediana izpostavljenost zdravlilu v študiji za skupini, zdravljeni tako z edoksabanom 60 mg kot edoksabanom 30 mg, je bila 2,5 leta. Mediani čas spremljanja v študiji tako za skupino z edoksabanom 60 mg kot z edoksabanom 30 mg je bil 2,8 leta. Mediana izpostavljenost preiskovanec-leto je bila 15 471 in 15 840 za skupini, zdravljeni s 60 mg oziroma 30 mg; in mediano spremljanje preiskovanec-leto je bilo 19 191 in 19 216 za skupini, zdravljeni s 60 mg oziroma 30 mg.

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V skupini z varfarinom je bil mediani TTR (čas v terapevtskem območju, INR 2,0 do 3,0) 68,4 %.

Cilj glavne analize učinkovitosti je bil pokazati neinferiornost edoksabana v primerjavi z varfarinom za prvo možgansko kap ali SEE, ki je nastopil med zdravljenjem ali znotraj 3 dni od zadnjega odmerka, ki ga je vzel bolnik, v populaciji z modificiranim namenom zdravljenja (mITT). Edoksaban 60 mg je bil neinferioren varfarinu za primarna opazovana dogodka učinkovitosti možganske kapi ali SEE (zgornja meja 97,5 % intervala zaupanja (IZ) razmerja tveganja (HR) je bila pod vnaprej določeno mejo neinferiornosti, ki je bila 1,38) (preglednica 4).

Preglednica 4: Možganske kapi in SEE v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 – mITT, med zdravljenjem

Primarni opazovani dogodek	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg) (N = 7012)	Varfarin (N = 7012)
Prva možganska kap / SEE^a		
n	182	232
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	1,18	1,50
HR (97,5 % IZ)	0,79 (0,63; 0,99)	
vrednost p za neinferiornost ^c	< 0,0001	
Prva ishemična možganska kap		
n	135	144
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	0,87	0,93
HR (95 % IZ)	0,94 (0,75; 1,19)	
Prva hemoragična možganska kap		
n	40	76
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	0,26	0,49
HR (95 % IZ)	0,53 (0,36; 0,78)	
Prvi SEE		
n (%/leto) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95 % IZ)	0,62 (0,26; 1,50)	

Okrajšave: HR = razmerje tveganja proti varfarinu, IZ = interval zaupanja, n = število dogodkov, mITT = modificirana z namenom zdravljenja, N = število preiskovancev v populaciji mITT, SEE = sistemski embolični dogodek.

^a Preiskovanec je lahko predstavljen v več vrstah.

^b Pogostnost dogodka (%/leto) je izračunana kot število dogodkov/izpostavljenost preiskovanec/leto.

^c Dvostranska vrednost p temelji na meji neinferiornosti 1,38.

Med celotnim obdobjem študije se je v populaciji ITT (analiza z namenom prikaza superiornosti) možganska kap ali SEE po strokovni presoji pojavila pri 296 preiskovancih v skupini z edoksabanom 60 mg (1,57 % na leto) in pri 337 preiskovancih v skupini z varfarinom (1,80 % na leto). V primerjavi s preiskovanci, zdravljenimi z varfarinom, je bilo HR v skupini z edoksabanom 60 mg 0,87 (99 % IZ: 0,71, 1,07, p = 0,08 za superiornost).

V analizi podskupin za preiskovance v skupini, zdravljeni s 60 mg, ki jim je bil odmerek v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 zmanjšan na 30 mg (zaradi telesne mase ≤ 60 kg, zmerne okvare ledvic ali sočasne uporabe inhibitorjev P-gp), je bila pogostnost dogodka 2,29 % na leto za primarni opazovani dogodek, v primerjavi s pogostnostjo dogodka 2,66 % na leto za preiskovance z enakimi demografskimi podatki v skupini z varfarinom [HR (95 % IZ): 0,86 (0,66, 1,13)].

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Rezultati učinkovitosti za vnaprej določene pomembne podskupine (po potrebi z zmanjšanjem odmerka), vključno s starostjo, telesno maso, spolom, stanjem funkcije ledvic, predhodno možgansko kapjo ali TIA, s sladkorno boleznijo in z inhibitorji P-gp, so se na splošno ujemali z rezultati primarne učinkovitosti za celotno populacijo, ki so jo proučevali v študiji.

HR (edoksaban 60 mg proti varfarinu) za primarni opazovani dogodek v centrih s krajšim povprečnim časom INR v terapevtskem območju (INR TTR) za varfarin je bilo 0,73–0,80 za najnižje 3 kvartile (INR TTR $\leq 57,7$ % do $\leq 73,9$ %). V centrih z najboljšo kontrolo varfarinske terapije (4. kvartil $> 73,9$ % vrednosti INR v terapevtskem območju) je bilo 1,07.

Med učinkom edoksabana in varfarina na glavni izid študije (možganska kap/SEE) in ledvično funkcijo (vrednost p 0,0042; mITT, celotno obdobje študije) je bilo statistično značilno medsebojno delovanje.

Preglednica 5 prikazuje ishemične možganske kapi/SEE po kategorijah CrCl pri bolnikih z NVAf v študiji ENGAGE AF-TIMI 48. Z rastjo CrCl se pogostnost dogodka v skupinah z obema terapijama zmanjšuje.

Preglednica 5: Število ishemičnih možganskih kapi/SEE po kategorijah CrCl v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, mITT celotno obdobje študije

Podskupina CrCl (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7012)			Varfarin (N = 7012)			HR (95 % IZ)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 do ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 do ≤ 90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 do ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 do ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Okrajšave: CrCl = očistek kreatinina, N = število preiskovancev v populaciji mITT celotno obdobje študije; mITT = modificirana z namenom zdravljenja; n = število bolnikov v podskupini;

HR = razmerje tveganja proti varfarinu; IZ = interval zaupanja.

*HR ni izračunano, če je število dogodkov v eni skupini zdravljenja < 5 .

Znotraj podskupin, določenih glede na ledvično funkcijo, so bili rezultati za sekundarne opazovane dogodke učinkovitosti skladni s tistimi za primarni opazovani dogodek.

Preskus superiornosti so opravili na skupini ITT celotno obdobje študije.

Možganska kap in SEE sta se pojavila pri manj preiskovancih v skupini, zdravljeni z edoksabanom 60 mg, kot v skupini z varfarinom (1,57 % oziroma 1,80 % na leto), s HR 0,87 (99 % IZ: 0,71, 1,07, p = 0,0807 za superiornost).

Vnaprej specificirani sestavljeni opazovani dogodki učinkovitosti za primerjavo skupine, zdravljene z edoksabanom 60 mg, z varfarinom za HR (99 % IZ) možganske kapi, SEE in KV smrtnosti je bil 0,87 (0,76, 0,99), MACE 0,89 (0,78, 1,00) in možganska kap, SEE in smrtnost ne glede na vzrok 0,90 (0,80, 1,01).

Rezultati za smrtnost ne glede na vzrok (po strokovni presoji) v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 so bili 769 (3,99 % na leto) za preiskovance, ki so jemali edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerki 30 mg), v primerjavi z 836 (4,35 % na leto) za varfarin [HR (95 % IZ): 0,91 (0,83; 1,01)].

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Smrtnost ne glede na vzrok (po strokovni presoji) po podkategorijah ledvične funkcije (edoksaban proti varfarinu): CrCl 30 do ≤ 50 ml/min [HR (95 % IZ): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl > 50 do < 80 ml/min [HR (95 % IZ): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCl ≥ 80 ml/min [HR (95 % IZ): 1,15 (0,95; 1,40)].

Pri terapiji z edoksabanom 60 mg (30 mg zmanjšani odmerki) je bila manjša kardiovaskularna smrtnost kot pri varfarinu [HR (95 % IZ): 0,86 (0,77; 0,97)].

Podatki o učinkovitosti za kardiovaskularno smrtnost po strokovni presoji po podskupinah glede na ledvično funkcijo (edoksaban proti varfarinu): CrCl 30 do ≤ 50 ml/min [HR (95 % IZ): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl > 50 do < 80 ml/min [HR (95 % IZ): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCl ≥ 80 ml/min [HR (95 % IZ): 1,16 (0,92; 1,46)].

Primarni opazovani dogodek varnosti je bila velika krvavitev.

Tveganje je bilo signifikantno zmanjšano v skupini, zdravljeni z edoksabanom 60 mg, v primerjavi s skupino z varfarinom pri veliki krvavitvi (2,75 % oziroma 3,43 % na leto) [HR (95 % IZ): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], intrakranialni krvavitvi (ICH) (0,39 % oziroma 0,85 % na leto) [HR (95 % IZ): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] in drugih vrstah krvavitev (preglednica 6).

Za skupino, zdravljeno z edoksabanom 60 mg, v primerjavi s skupino z varfarinom je bilo signifikantno tudi zmanjšanje smrtnih krvavitev (0,21 % oziroma 0,38 %) [HR (95 % IZ): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 za superiornost], predvsem zaradi zmanjšanja smrtnih ICH [HR (95 % IZ): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

Preglednica 6: Dogodki, povezani s krvavitvami, v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 – analiza varnosti med zdravljenjem

	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerki 30 mg) (N = 7012)	Varfarin (N = 7012)
Velika krvavitev		
n	418	524
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	2,75	3,43
HR (95 % IZ)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-value	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	0,39	0,85
HR (95 % IZ)	0,47 (0,34; 0,63)	
Smrtna krvavitev		
n	32	59
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	0,21	0,38
HR (95 % IZ)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM krvavitev		
n	1214	1396
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	8,67	10,15
HR (95 % IZ)	0,86 (0,80; 0,93)	
Potrjena krvavitev ne glede na vrsto^c		
n	1865	2114
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	14,15	16,40

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

HR (95 % IZ)	0,87 (0,82; 0,92)	
--------------	-------------------	--

Okrajšave: ICH = intrakranialna krvavitev, HR = razmerje tveganja proti varfarinu, IZ = interval zaupanja, CRNM = klinično pomembna krvavitev, ki ni bila velika, n = število preiskovancev z dogodki, N = število preiskovancev v populaciji za proučevanje varnosti.

^a Pogostnost dogodka (%/leto) je izračunana kot število dogodkov/izpostavljenost preiskovanskega leta.

^b ICH vključuje primarno hemoragično možgansko kap, subarahnoidno krvavitev, epi-/subduralno krvavitev in ishemično možgansko kap s pomembno hemoragično pretvorbo. Vsi ICH-ji, o katerih so poročali na potrjenih elektronskih obrazcih poročil o primerih (eCRF) cerebrovaskularnih in ne-intrakranialnih krvavitev, ki so jih potrjevalci potrdili, so zajeti v številu ICH.

^c Kakršna koli potrjena krvavitev zajema tiste, ki jih je potrjevalec opredelil kot klinično očitne.

Opomba: Preiskovanka/-ec je lahko zajet/-a v več podkategorijah, če je imel/-a dogodek, ki ustreza tistim kategorijam. Prvi dogodek v vsaki kategoriji je vključen v analizo.

Preglednice 7, 8 in 9 kažejo velike, smrtne oziroma intrakranialne krvavitve po kategorijah CrCl pri bolnikih z NVAf v študiji ENGAGE AF-TIMI 48. Z rastjo CrCl se v skupinah z obema terapijama pogostnost dogodka zmanjšuje.

Preglednica 7: Število velikih dogodkov, povezanih s krvavitvami, po kategorijah CrCl v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

Podskupina CrCl (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7012)			Varfarin (N = 7012)			HR (95 % IZ)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 do ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 do ≤ 90	1661	108	2,88	1703	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)

Preglednica 8: Število smrtnih dogodkov, povezanih s krvavitvami, po kategorijah CrCl v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

Podskupina CrCl (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7012)			Varfarin (N = 7012)			HR (95 % IZ)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 do ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 do ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 do ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 do ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Preglednica 9: Število dogodkov, povezanih z intrakranialnimi krvavitvami, po kategorijah CrCl v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Podskupina CrCl (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7012)			Varfarin (N = 7012)			HR (95 % IZ)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 do ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 do ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 do ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 do ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Okrajšave: N = število preiskovancev v populaciji mITT celotno obdobje študije;

mITT = modificirana z namenom zdravljenja; n = število bolnikov v podskupini; HR = razmerje tveganja proti varfarinu; IZ = interval zaupanja.

*HR ni izračunano, če je število dogodkov v eni skupini zdravljenja < 5.

^a Med zdravljenjem: čas od prvega odmerka preiskovalnega zdravila do zadnjega odmerka plus 3 dni.

V analizah podskupin za preiskovance v skupini, zdravljeni s 60 mg, ki so imeli v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 odmerek zmanjšan na 30 mg zaradi telesne mase ≤ 60 kg, zmerne okvare ledvic ali sočasne uporabe inhibitorjev P-gp, so imeli 104 (3,05 % na leto) preiskovanci, zdravljeni z zmanjšanim odmerkom edoksabana 30 mg, in 166 (4,85 % na leto) preiskovancev z zmanjšanim odmerkom varfarina velik dogodek, povezan s krvavitvami [HR (95 % IZ): 0,63 (0,50, 0,81)].

V študiji ENGAGE AF-TIMI 48 so ugotovili signifikantno izboljšanje neto kliničnega izida (prva možganska kap, SEE, velika krvavitev ali smrtnost ne glede na vzrok; populacija mITT, celotno obdobje študije) v korist edoksabana, HR (95 % IZ): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024, ko so primerjali skupino, zdravljeno z edoksabanom 60 mg, s skupino, zdravljeno z varfarinom.

Zdravljenje GVT, zdravljenje PE in preprečevanje recidivnih GVT in PE (VTE)

Klinični program edoksabana za vensko tromboembolijo (VTE) je bil zasnovan tako, da bi prikazal učinkovitost in varnost edoksabana za zdravljenje GVT in PE in za preprečevanje recidivnih GVT in PE.

V ključni študiji Hokusai-VTE je bilo 8292 preiskovancev randomiziranih na prejemanje začetne terapije s heparinom (enoksaparin ali nefrakcioniran heparin), ki mu je sledil edoksaban 60 mg enkrat na dan ali primerjalno zdravilo. V kraku s primerjalnim zdravilom so preiskovanci prejeli začetno heparinsko terapijo sočasno z varfarinom, titriranim na ciljno INR 2,0 do 3,0, ki mu je sledil samo varfarin. Zdravljenje je trajalo od 3 mesecev do 12 mesecev, trajanje je določil raziskovalec na podlagi bolnikove klinične slike.

Večina bolnikov, zdravljenih z edoksabanom, je bila pripadnikov bele (69,6 %) in azijske rase (21,0 %); 3,8 % je bilo črncev in 5,3 % pripadnikov drugih ras.

Trajanje terapije je bilo vsaj 3 mesece pri 3718 (91,6 %) preiskovancih, zdravljenih z edoksabanom, proti 3727 (91,4 %) preiskovancih z varfarinom; vsaj 6 mesecev pri 3495 (86,1 %) preiskovancih z edoksabanom proti 3491 (85,6 %) preiskovancih z varfarinom; in 12 mesecev pri 1.643 (40,5 %) preiskovancih z edoksabanom proti 1659 (40,4 %) preiskovancih z varfarinom.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil recidiv simptomatskega VTE, po definiciji sestavljen iz recidivne simptomatske GVT, simptomatske PE, ki se ni končala s smrtjo, in smrtne PE pri preiskovancih med 12-mesečnim obdobjem študije. Sekundarna izida učinkovitosti sta vključevala kombinacijo recidivnega VTE in smrtnosti ne glede na vzrok.

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Edoksaban 30 mg enkrat na dan se je uporabljal za preiskovance z enim ali več od naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerne okvara ledvic (CrCl 30–50 ml/min); telesna masa ≤ 60 kg; sočasno jemanje specifičnih inhibitorjev P-gp.

V študiji Hokusai-VTE (preglednica 10) je bilo dokazano, da je edoksaban neinferioren varfarinu glede primarnega izida učinkovitosti, recidivnega VTE, ki se je pojavil pri 130 od 4118 preiskovancev (3,2 %) v skupini z edoksabanom proti 146 od 4122 preiskovancev (3,5 %) v skupini z varfarinom [HR (95 % IZ): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ za neinferiornost]. V skupini z varfarinom je bil mediani TTR (INR 2,0 do 3,0) 65,6 %. Od preiskovancev s klinično sliko PE (z GVT ali brez nje), je imelo 47 (2,8 %) preiskovancev z edoksabanom oziroma 65 (3,9 %) preiskovancev z varfarinom recidivni VTE [HR (95 % IZ): 0,73 (0,50; 1,06)].

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti iz študije Hokusai-VTE – populacija mITT, celotno obdobje študije

Primarni opazovani dogodek ^a	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg) (N = 4118)	Varfarin (N = 4122)	Edoksaban proti varfarinu HR (95 % IZ) ^b vrednost p ^c
Vsi preiskovanci s simptomatskim recidivnim VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) vrednost p < 0,0001 (neinferiornost)
PE z GVT ali brez nje	73 (1,8)	83 (2,0)	
smrtna PE ali smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	24 (0,6)	24 (0,6)	
PE, ki se ni končala s smrtjo	49 (1,2)	59 (1,4)	
samo GVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GVT = globoka venska tromboza; mITT = modificirana z namenom zdravljenja; HR = razmerje tveganja proti varfarinu; n = število preiskovancev z dogodki; N = število preiskovancev v populaciji mITT; PE = pljučna embolija; VTE = venski trombembolični dogodki.

^a Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je simptomatski recidivni VTE po strokovni presoji (tj. opazovani dogodek, sestavljen iz GVT, PE, ki se ni končala s smrtjo, in smrtne PE).

^b HR, dvostranski IZ temeljita na Coxovem regresijskem modelu proporcionalnih tveganj, vključno z zdravljenjem in naslednjimi randomizacijskimi stratifikacijskimi dejavniki kot sopspremenljivkami: diagnoza ob prvem pregledu (PE z GVT ali brez nje, samo GVT), izhodiščni dejavniki tveganja (začasni dejavniki, vsi drugi) in potreba po odmerku edoksabana 30 mg /edoksabanu placebo ob randomizaciji (da/ne).

^c Vrednost p je za vnaprej določeno mejo neinferiornosti 1,5.

Od preiskovancev, ki jim je bil odmerek zmanjšán na 30 mg (prevladujoča razloga sta bila majhna telesna masa ali funkcija ledvic), je imelo 15 (2,1 %) preiskovancev z edoksabanom in 22 (3,1 %) preiskovancev z varfarinom recidivne VTE [HR (95 % IZ): 0,69 (0,36; 1,34)].

Sekundarni sestavljeni opazovani dogodek, ki sta ga sestavljala recidivni VTE in smrtnost ne glede na vzrok, so ugotovili pri 138 preiskovancih (3,4 %) v skupini z edoksabanom in 158 preiskovancih (3,9 %) v skupini z varfarinom [HR (95 % IZ): 0,87 (0,70; 1,10)].

Rezultati za smrtnost ne glede na vzrok (po strokovni presoji) v študiji Hokusai-VTE so bili 136 (3,3 %) za preiskovance, ki so jemali edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg), v primerjavi s 130 (3,2 %) za varfarin.

PI_Text086285_1	- Updated:	Page 22 of 32
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V vnaprej določeni analizi podskupin preiskovancev s PE so za 447 (30,6 %) oziroma 483 (32,2 %) preiskovancev, zdravljenih z edoksabanom oziroma varfarinom, ugotovili, da so imeli PE in N-končni natriuretični propeptid tipa B (NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml. Primarni izid učinkovitosti se je pojavil pri 14 (3,1 %) oziroma 30 (6,2 %) preiskovancih, ki so prejeli edoksaban oziroma varfarin [HR (95 % IZ): 0,50 (0,26; 0,94)].

Rezultati učinkovitosti za vnaprej določene večje podskupine (po potrebi z zmanjšanjem odmerka), vključno s starostjo, telesno maso, spolom in stanjem funkcije ledvic, so se ujemali s primarnimi rezultati učinkovitosti za celotno populacijo, proučevano v študiji.

Primarni opazovani dogodek varnosti je bila klinično pomembna krvavitev (velika ali klinično pomembna, ki ni bila velika).

Preglednica 11 povzema po strokovni presoji dogodke, povezane s krvavitvami, za analizo varnosti med obdobjem zdravljenja.

Signifikantno bolj se je zmanjšalo tveganje v skupini z edoksabanom kot pri varfarinu za primarni opazovani dogodek varnosti klinično pomembne krvavitve, sestavljeno iz velike krvavitve ali klinično pomembne krvavitve, ki ni bila velika (CRNM), ki se je pojavila pri 349 od 4118 preiskovancev (8,5 %) v skupini z edoksabanom in pri 423 od 4.122 preiskovancev (10,3 %) v skupini z varfarinom [HR (95 % IZ): 0,81 (0,71; 0,94); $p = 0,004$ za superiornost].

Preglednica 11: Dogodki, povezani s krvavitvami, v študiji Hokusai-VTE – analiza varnosti med zdravljenjem^a

	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerki 30 mg) (N = 4118)	Varfarin (N = 4122)
Klinično pomembna krvavitev (velika in CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % IZ)	0,81 (0,71; 0,94)	
vrednost p	0,004 (za superiornost)	
Velika krvavitev n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95 % IZ)	0,84 (0,59; 1,21)	
smrtna ICH	0	6 (0,1)
ICH, ki se ni končala s smrtjo	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM krvavitev		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % IZ)	0,80 (0,68; 0,93)	
Vse krvavitve		
n	895 (21,7)	1056 (25,6)
HR (95 % IZ)	0,82 (0,75; 0,90)	

Okrajšave: ICH = intrakranialna krvavitev, HR = razmerje tveganja proti varfarinu; IZ = interval zaupanja; N = število preiskovancev v populaciji za proučevanje varnosti; n = število dogodkov; CRNM = klinično pomembna krvavitev, ki ni bila velika.

^a Med zdravljenjem: čas od prvega odmerka zdravila v kliničnem preskušanju do zadnjega odmerka plus 3 dnevi.

^b Primarni opazovani dogodek varnosti: klinično pomembna krvavitev (sestavljena iz velike krvavitve in klinično pomembne krvavitve, ki ni bila velika).

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V analizi podskupin preiskovancev, ki so imeli v študiji Hokusai-VTE odmerek zmanjšan na 30 mg zaradi telesne mase ≤ 60 kg, zmerne okvare ledvic ali sočasne uporabe inhibitorjev P-gp, je imelo 58 (7,9 %) preiskovancev, ki so prejeli zmanjšani odmerek edoksabana 30 mg, in 92 (12,8 %) preiskovancev, ki so prejeli varfarin, veliko krvavitev ali CRNM dogodek [HR (95 %): 0,62 (0,44; 0,86)].

V študiji Hokusai-VTE, v kateri so edoksaban primerjali z varfarinom, je bil neto klinični izid (recidivni VTE, velika krvavitev ali smrtnost ne glede na vzrok; populacija mITT, celotno obdobje študije) HR (95 % IZ) 1,00 (0,85; 1,18).

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAf z visokim CrCl (CrCl > 100 ml/min)

Pri 607 bolnikih z NVAf z visokim CrCl (CrCl > 100 ml/min, izmerjen s Cockcroft-Gaultovo formulo) so opravili namensko randomizirano, dvojno slepo preskušanje (E314) s primarnim ciljem, da bi ocenili FK/FD sheme edoksabana v odmerku 60 mg enkrat na dan v primerjavi s shemo 75 mg enkrat na dan. Poleg primarnega cilja študije FK/FD je bila v študijo vključena ocena kliničnih opazovanih dogodkov možganske kapi in krvavitve v 12-mesečnem obdobju zdravljenja.

Pri odmerku edoksabana 75 mg enkrat na dan v podskupini z visokim CrCl (> 100 ml/min) se je v skladu z napovedjo izpostavljenost zvečala za ~ 25 % v primerjavi s tisto pri odmerku edoksabana 60 mg enkrat na dan.

Število preiskovancev, pri katerih so se po strokovni presoji pojavili sestavljeni opazovani dogodki učinkovitosti možganska kap/transitorna ishemična ataka (TIA)/sistemski embolični dogodek (SEE), je bilo majhno in je vključevalo 2 dogodka možganske kapi v skupini z edoksabanom 60 mg (0,7 %; 95 % IZ: 0,1 % do 2,4 %) in 3 dogodke možganske kapi v skupini z edoksabanom 75 mg (1 %; 95 % IZ: 0,2 % do 2,9 %).

Dogodki velikih krvavitvev po strokovni presoji so se pojavili pri 2 (0,7 %; 95 % IZ: 0,1 % do 2,4 %) preiskovancih v skupini z edoksabanom 60 mg v primerjavi s 3 (1,0 %; 95 % IZ: 0,2 % do 2,9 %) preiskovanci v skupini z edoksabanom 75 mg. Od 2 velikih krvavitvev v skupini z edoksabanom 60 mg je bila ena v kritičnem predelu/organu (intraokularno), druga velika krvavitev pa je bila intramuskularna. Od 3 velikih krvavitvev v skupini z edoksabanom 75 mg sta 2 nastopili v kritičnem predelu/organu (znotrajmožgansko/ 1 smrtni izid), druga pa je bila v zgornjem gastrointestinalnem (GI) predelu (smrtno nevarna). V skupini z edoksabanom 60 mg je bilo tudi 9 (3 %) klinično pomembnih krvavitvev, ki niso bile velike (CRNM – clinically relevant non-major), v skupini z edoksabanom 75 mg pa je bilo 7 (2,3 %) CRNM krvavitvev.

Poleg kliničnega preskušanja E314 so v 10 evropskih državah opravili prospektivno večnacionalno multicentrično opazovalno študijo po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom (ETNA-AF), v katero je bilo vključenih 13.980 preiskovancev. V tej populaciji je imelo 1.826 preiskovancev CrCl > 100 ml/min, edoksaban so prejeli v odmerku 60 mg v skladu z merili za odmerjanje, navedenimi v SmPC. Letna pogostnost kombinacij ishemične možganske kapi ali sistemske embolije je bila 0,39 %/leto, dogodki velikih krvavitvev pa so se pojavili s pogostnostjo 0,73 %/leto.

Glede na vse podatke študij ENGAGE AF, E314 in ETNA-AF so pričakovali, da bodo imeli bolniki z NVAf in visokim CrCl, zdravljeni z edoksabanom 60 mg, pogostnost ishemične možganske kapi/sistemske embolije ≤ 1 % na leto. Ne pričakujemo, da bi zvečanje odmerka nad 60 mg pri bolnikih z NVAf z visokim CrCl (> 100 ml/min) nudilo večjo zaščito pred možgansko kapjo, je pa lahko povezano z zvečanimi neželenimi učinki. Zato pri teh bolnikih po skrbni oceni individualnega tveganja tromboembolije in krvavitve priporočamo shemo edoksabana v odmerku 60 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija

PI_Text086285_1	- Updated:	Page 24 of 32
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Izvedena je bila multicentrična, prospektivna, randomizirana odprta študija s slepo evalvacijo opazovanih dogodkov (ENSURE-AF), pri kateri so randomizirali 2199 oseb (takih, ki še niso bile zdravljene s peroralnimi antikoagulantmi, in takih, ki so že bile) z NVAF, pri katerih je bila načrtovana kardioverzija, z namenom primerjave edoksabana 60 mg enkrat na dan in enoksaparina/varfarina pri vzdrževanju terapevtskega INR 2,0–3,0 (randomizacija v razmerju 1 : 1); povprečni TTR pri varfarinu je bil 70,8 %. Skupno 2149 oseb je bilo zdravljenih z edoksabanom (N = 1067) ali enoksaparinom/varfarinom (N = 1082). Osebe v skupini zdravljenja z edoksabanom so prejele odmerke 30 mg enkrat na dan, če je bil prisoten vsaj eden od naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerne okvara ledvic (CrCl 30–50 ml/min), nizka telesna masa (≤ 60 kg) ali sočasna uporaba specifičnih zaviralcev P-gp. Pri večini oseb v skupinah z edoksabanom in varfarinom je bila opravljena kardioverzija (83,7 % oziroma 78,9 %) ali pa je pri njih prišlo do samodejne konverzije (6,6 % oziroma 8,6 %). Uporabljena je bila kardioverzija, vodena s TEE (v 3 dneh od uvedbe), ali konvencionalna kardioverzija (vsaj 21 dni predzdravljenja). Zdravljenje so vzdrževali še 28 dni po kardioverziji.

Primarni izid učinkovitosti je bil kompozit celotne umrljivosti zaradi možganske kapi, SEE, MI in CV. Pri osebah v skupini z edoksabanom (N = 1095) je prišlo do skupno 5 dogodkov (0,5 %, 95 % IZ 0,15 %–1,06 %), pri osebah v skupini z varfarinom (N = 1104) pa do 11 dogodkov (1,0 %, 95 % IZ 0,50 %–1,78 %); razmerje obojestranskih tveganj (OR) 0,46 (95 % IZ 0,12–1,43); analiza ITT je zajemala celotno obdobje študije s povprečnim trajanjem 66 dni.

Primarni izid varnosti je bil kompozit velikih krvavitev in CRNM krvavitev. Pri osebah v skupini z edoksabanom (N = 1067) je prišlo do skupno 16 dogodkov (1,5 %, 95 % IZ 0,86 %–2,42 %), pri osebah v skupini z varfarinom (N = 1082) pa do 11 dogodkov (1,0 %, 95 % IZ 0,51 %–1,81 %); razmerje obojestranskih tveganj 1,48 (95 % IZ 0,64–3,55); analiza varnosti je zajemala obdobje zdravljenja.

Ta raziskovalna študija je pokazala majhno pogostnost velikih krvavitev, CRNM krvavitev in tromboembolije v obeh skupinah zdravljenja pri kardioverziji.

Pediatrična populacija

Varnost, učinkovitost, farmakokinetiko in farmakodinamiko edoksabana pri pediatričnih bolnikih od rojstva do 18. leta starosti z VTE in boleznimi srca s tveganjem trombotičnih dogodkov so ocenili v dveh študijah 3. faze, Hokusai VTE PEDIATRICS in ENNOBLE-ATE (glejte poglavje 4.2). Ključna pediatrična študija, Hokusai VTE PEDIATRICS, je opisana v nadaljevanju.

Ključna študija (Hokusai VTE PEDIATRICS) je bila odprta, randomizirana, multicentrična, kontrolirana študija 3. faze za ocenjevanje farmakokinetike in farmakodinamike edoksabana in primerjavo učinkovitosti in varnosti edoksabana s standardnim (kontrolna skupina) antikoagulantnim zdravljenjem pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18 let starosti s potrjeno vensko tromboembolijo (VTE).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil opazovani dogodek sestavljen iz simptomatske recidivne venske tromboembolične bolezni, smrti kot posledice VTE in nikakršne spremembe ali zvečanja trombotičnega bremena v prvem 3-mesečnem obdobju (nameravano trajanje zdravljenja je bilo 6 do 12 tednov za pediatrične bolnike od rojstva do manj kot 6 mesecev starosti).

Odmerke edoksabana, ki so jih preskusili v študiji Hokusai VTE PEDIATRICS, so določili glede na starost in telesno maso. Priporočila za zmanjšanje odmerkov so bila podana na podlagi kliničnih dejavnikov, vključno z delovanjem ledvic in sočasno uporabo zaviralcev P-gp (preglednica 12).

Preglednica 12: Odmerek edoksabana, preskušen v študiji Hokusai VTE PEDIATRICS

Starost na dan	Telesna masa	Odmerek (tableta) ^a	Odmerek (suspenzija) ^a	Zmanjšanje odmerka ^b
PI_Text086285_1	- Updated:			Page 25 of 32

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

privolitve				
12 do < 18 let	≥ 60 kg	60 mg	NA	45 mg
	≥ 30 do < 60 kg	45 mg	NA	30 mg
	< 5. percentil glede na starost	30 mg	NA	NA
6 do < 12 let	< 60 kg; odmerek na osnovi mg/kg	NA	1,2 mg/kg (maks. 45 mg)	0,8 mg/kg (maks. 45 mg)
2 do < 6 let	odmerek na osnovi mg/kg	NA	1,4 mg/kg (maks. 45 mg)	0,7 mg/kg (maks.: 24 mg)
6 mesecev do < 2 let	odmerek na osnovi mg/kg	NA	1,5 mg/kg (maks. 45 mg)	0,75 mg/kg (maks.: 24 mg)
>28 dni do < 6 mesecev	odmerek na osnovi mg/kg	NA	0,8 mg/kg (maks. 12 mg)	0,4 mg/kg (maks. 6 mg)
rojstvo (38 tednov gestacije) do ≤ 28 dni	odmerek na osnovi mg/kg	NA	0,4 mg/kg (maks. 6 mg)	0,4 mg/kg (maks. 6 mg)

NA = Navedba smiselno ni potrebna.

^a Preiskovancem so naročili, naj edoksaban (tablete ali zrnca) jemljejo peroralno enkrat na dan, vsak dan ob istem času, skupaj s hrano ali brez nje. Tablete je bilo treba pogoltniti skupaj s kozarcem vode.

^b Na podlagi kliničnih dejavnikov, vključno z delovanjem ledvic (zmerna do huda okvara ledvic z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (eGFR – estimated glomerular filtration rate) 10–20 ml/min/1,73 m² pri preiskovancih starosti > 4 tedna in ≤ 8 tednov, 20–35 ml/min/1,73 m² pri preiskovancih starosti > 8 tednov in ≤ 2 leti in 30–50 ml/min/1,73 m² pri preiskovancih starosti > 2 leti in ≤ 12 let; eGFR 35–55 ml/min/1,73 m² pri fantih starosti > 12 let in < 18 let ter eGFR 30–50 ml/min/1,73 m² pri dekletih starosti > 12 let in < 18 let) ter sočasno uporabo zaviralcev P-gp (npr. ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol).

Skupno 290 preiskovancev so randomizirali v študijo: 147 v skupino z edoksabanom in 143 v kontrolno skupino s standardnim zdravljenjem, od katerih je 286 preiskovancev vzelo najmanj en odmerek raziskovanega zdravila (mITT); 145 preiskovancev v skupini z edoksabanom in 141 preiskovancev v kontrolni skupini. Približno pol vseh preiskovancev je bilo moških (52,4 %) in večina zdravljenih preiskovancev je bila belcev (177 [61,9 %] preiskovancev). Povprečna telesna masa je bila 45,35 kg, povprečni indeks telesne mase (ITM) pa 20,4 kg/m². Skupno je bilo 167 (58,4 %) preiskovancev v kohorti 12 do < 18 let, 44 (15,4 %) preiskovancev v kohorti 6 do < 12 let, 31 (10,8 %) preiskovancev v kohorti 2 do < 6 let, 28 (9,8 %) preiskovancev v kohorti 6 mesecev do < 2 let, 16 (5,6 %) preiskovancev pa v kohorti 0 do < 6 mesecev. Skupno 28 (19,3 %) otrok v skupini z edoksabanom in 31 (22,0 %) otrok v kontrolni skupini je imelo medicinsko anamnezo neoplazem. Vrsta indeksnega dogodka je bila GVT s PE ali brez nje pri 125 (86,2 %) od 145 otrok v skupini z edoksabanom in 121 (85,8 %) od 141 otrok v kontrolni skupini, medtem ko so bili preostali primeri, 20 (13,8 %) v skupini z edoksabanom in 20 (14,2 %) v kontrolni skupini, PE brez GVT. GVT so bile najpogostejše lokalizirane v spodnjih udih (50 (34,5 %) in 44 (31,2 %) primerov v skupini z edoksabanom oziroma v kontrolni skupini), zgornjih udih (22 (15,2 %) proti 24 (17,0 %)) in možganskem venskem sinusu (27 (18,6 %) proti 21 (14,9 %)).

HR za skupino z edoksabanom proti kontrolni skupini s standardnim zdravljenjem je bilo 1,01 (95 % IZ: 0,59 do 1,72). Zgornja meja 95 % IZ (1,72) je presegla vnaprej opredeljeno mejo neinferiornosti 1,5, zato neinferiornost edoksabana proti standardnemu zdravljenju ni bila potrjena (glejte preglednico 13).

Preglednica 13: Sestavljeni opazovani primarni dogodek učinkovitosti po strokovni presoji – glavno obdobje zdravljenja (skupina za analizo mITT)

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	Edoksaban (N = 145)	Standardno zdravljenje (N = 141)
Preiskovanci z dogodki (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Simptomatska recidivna VTE (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
PE z GVT ali brez nje (n, %)	0	1 (0,7)
smrtna PE (n, %)	0	0
PE, ki se ni končala s smrtjo (n, %)	0	1(0,7)
Samo GVT (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
smrtna GVT (n, %)	0	0
GVT, ki se ni končala s smrtjo (n, %)	4 (2,8)	0
Smrt iz nejasnega vzroka, pri kateri ni mogoče izključiti VTE (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Brez spremembe ali zvečanja trombotičnega bremena na podlagi slikanja (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Razmerje tveganja ^a	1,01	-
Dvostranski 95 % IZ za razmerje tveganja	(0,59; 1,72)	-

IZ = interval zaupanja; GVT = globoka venska tromboza; mITT = modificirana z namenom zdravljenja; PE = pljučna embolija; VTE = venska trombembolija.

^a razmerje tveganja edoksaban proti standardnemu zdravljenju.

Opomba: sestavljeni opazovani primarni dogodek učinkovitosti po strokovni presoji vključuje simptomatsko recidivno VTE, smrt kot posledico VTE in brez spremembe ali zvečanja trombotičnega tveganja na podlagi slikanja.

Opomba: glavno obdobje zdravljenja je opredeljeno kot obdobje od randomizacije do pregleda v 3. mesecu + 3 dnevi.

Primarni opazovani dogodek varnosti je bila kombinacija glavnih in CRNM dogodkov, povezanih s krvavitvijo, ki so se pojavili med glavnim obdobjem zdravljenja (3 meseci + 3 dnevi).

Rezultati varnosti so bili primerljivi med skupino z edoksabanom in kontrolno skupino s standardnim zdravljenjem. Skupno 3 (2,1 %) preiskovanci v skupini z edoksabanom in 5 (3,5 %) preiskovancev v kontrolni skupini so imeli vsaj en potrjen večji in CRNM dogodek, povezan s krvavitvami, med glavnim obdobjem zdravljenja in med zdravljenjem [HR (95 % IZ): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Edoksaban se absorbira z najvišjimi plazemskimi koncentracijami v 1–2 urah po peroralnem dajanju tablet edoksabana. Absolutna biorazpoložljivost je približno 62 %. Hrana zvečuje največjo izpostavljenost tabletam edoksabana v različnem obsegu, a minimalno vpliva na celotno izpostavljenost. Edoksaban so v študijah ENGAGE AF-TIMI 48 in Hokusai-VTE, pa tudi v pediatričnih študijah učinkovitosti in varnosti, dajali s hrano ali brez hrane. Edoksaban je pri pH 6,0 ali višjem pH slabo topen. Sočasno dajanje inhibitorjev protonske črpalke ni pomembno vplivalo na izpostavljenost edoksabanu.

V študiji s 30 zdravimi preiskovanci so bile povprečne vrednosti AUC in C_{max} pri 60 mg edoksabana, danega peroralno v obliki zdrobljene tablete, zmešane z jabolčno čežano, ali preko nazogastrične sonde v obliki zdrobljene tablete, suspendirane v vodi, biološko enakovredne tistim pri nezdobljeni

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

tableti. Glede na predvidljivi, z odmerkom sorazmerni farmakokinetični profil edoksabana, so rezultati biološke uporabnosti iz te študije verjetno prenosljivi tudi na manjše odmerke edoksabana.

Porazdelitev

Porazdelitev je bifazična. Volumen porazdelitve je 107 (19,9) l povprečje (SD). Vezava na plazemske beljakovine *in vitro* je približno 55 %. Pri odmerjanju enkrat na dan ni klinično pomembnega kopičenja edoksabana (kvocient kopičenja 1,14). Koncentracija v stanju ravnovesja se doseže v 3 dneh.

Biotransformacija

Prevladujoča oblika v plazmi je nespremenjeni edoksaban. Edoksaban se presnavlja s hidrolizo (ki jo katalizira karboksilesteraza 1), konjugacijo ali oksidacijo s CYP3A4/5 (< 10 %). Edoksaban ima tri aktivne presnovke; prevladujoči presnovek (M-4), ki nastane s hidrolizo, je aktiven in pri zdravih osebah doseže manj kot 10 % izpostavljenosti izhodne spojine. Izpostavljenost drugim presnovkom je manj kot 5 %. Edoksaban je substrat za iztočni prenašalec P-gp, ni pa substrat za privzemne prenašalce, na primer za polipeptidni prenašalec organskih anionov OATP1B1, prenašalca organskih anionov OAT1 in OAT3 ali prenašalec organskih kationov OCT2. Njegov aktivni presnovek je substrat za OATP1B1.

Izločanje

Pri zdravih preiskovancih ocenjujejo celotni očistek na 22 ($\pm$ 3) l/uro; 50 % se očisti skozi ledvice (11 l/uro). Ledvični očistek predstavlja približno 35 % danega odmerka. Presnova in izločanje preko žolča in črevesa predstavlja preostali očistek. $t_{1/2}$ za peroralno dajanje je 10–14 ur.

Linearnost/nelinearnost

Edoksaban kaže pri zdravih osebah za odmerke od 15 mg do 60 mg farmakokinetiko, ki je približno proporcionalna odmerku.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Po upoštevanju funkcije ledvic in telesne mase starost nima dodatnega klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko edoksabana v analizi populacijske farmakokinetike ključne študije faze 3 pri NVAf (ENGAGE AF-TIMI 48).

Okvara ledvic

Plazemska AUC pri preiskovancih z blago ($\text{CrCl} > 50\text{--}80$ ml/min), zmerno ($\text{CrCl} 30\text{--}50$ ml/min) oziroma hudo ($\text{CrCl} < 30$ ml/min, vendar ti preiskovanci niso bili na dializi) okvaro ledvic se je zvečala za 32 %, 74 % oziroma 72 % v primerjavi z osebami z normalno funkcijo ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic je presnovni profil spremenjen in nastaja večja količina aktivnih presnovkov. Med koncentracijo edoksabana v plazmi in aktivnostjo proti faktorju Xa je linearna korelacija ne glede na funkcijo ledvic.

Osebe z ESRD na peritonealni dializi so imele v primerjavi z zdravimi osebami za 93 % večjo celotno izpostavljenost.

Populacijsko FK modeliranje kaže, da se v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo ledvic izpostavljenost pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($\text{CrCl} 15\text{--}29$ ml/min) približno podvoji.

V preglednici 14 je prikazana aktivnost edoksabana proti faktorju Xa po kategorijah CrCl za vsako indikacijo.

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preglednica 14: Aktivnost edoksabana proti faktorju Xa glede na CrCl

Odmerek edoksabana	CrCl (ml/min)	Aktivnost edoksabana proti faktorju Xa po odmerku (IE/ml) ¹	Aktivnost edoksabana proti faktorju Xa pred odmerkom (IE/ml) ²
mediana [razpon 2,5–97,5%]			
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije: NVAf			
30 mg enkrat na dan	≥ 30 do ≤ 50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg enkrat na dan*	> 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]
Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovljene GVT in PE (VTE)			
30 mg enkrat na dan	≥ 30 do ≤ 50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg enkrat na dan*	> 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]

* Zmanjšanje odmerka na 30 mg ob majhni telesni masi ≤ 60 kg ali specifičnih sočasno uporabljenih inhibitorjih P-gp.

¹ Po odmerku ustreza C_{max} (vzorci po odmerku so bili odvzeti 1–3 ure po dajanju edoksabana).

² Pred odmerkom ustreza C_{min}.

Čeprav zdravljenje z edoksabanom ne zahteva rutinskega spremljanja, je vpliv na antikoagulacijo mogoče oceniti s kalibriranim kvantitativnim testom zaviranja FXa, ki je lahko uporaben v izjemnih situacijah, kjer bi lahko poznavanje izpostavljenosti edoksabanu pomagalo pri sprejemanju kliničnih odločitev, npr. pri prevelikem odmerjanju in nujnih kirurških posegih (glejte tudi poglavje 4.4).

4-urni postopek hemodialize je zmanjšal celotno izpostavljenost edoksabanu za manj kot 9 %.

Okvara jeter

Bolniki z blago ali zmerno okvaro jeter so kazali farmakokinetiko in farmakodinamiko, ki sta bili primerljivi tistima pri njihovi zdravi kontrolni skupini z enakimi demografskimi podatki. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter edoksabana niso raziskovali (glejte poglavje 4.2).

Spol

Po upoštevanju telesne mase spol nima dodatnega klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko edoksabana v analizi populacijske farmakokinetike ključne študije faze 3 pri NVAf (ENGAGE AF-TIMI 48).

PI_Text086285_1	- Updated:	Page 29 of 32
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Etnični izvor

V analizi populacijske farmakokinetike v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 sta bili največja in celotna izpostavljenost pri azijskih in neazijskih bolnikih primerljivi.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko edoksabana so ocenili pri 208 pediatričnih bolnikih v 3 kliničnih študijah (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE in FK/FD študija z enkratnim odmerkom) z uporabo populacijskega farmakokinetičnega (PopFK) modela. Farmakokinetični podatki 141 pediatričnih bolnikov, vključenih v študiji Hokusai VTE PEDIATRICS in ENNOBLE-ATE, so bili vključeni v PopFK analizo. Izpostavljenost pediatričnih preiskovancev edoksabanu se je nagibala k razponu izpostavljenosti, ki so jih ugotovili pri odraslih bolnikih, je pa bila 20–30 % manjša izpostavljenost pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let, kot pri odraslih, ki so prejeli 60-miligramske tablete edoksabana. V študijah Hokusai VTE PEDIATRICS in ENNOBLE-ATE je bilo ugotovljeno geometrično povprečje najmanjših izpostavljenosti edoksabanu v pediatrični populaciji 7,8 ng/ml pri preiskovancih, starih od 0 do < 6 mesecev (N = 9), 8,6 ng/ml pri preiskovancih, starih od 6 mesecev do < 2 leti (N = 19), 7,4 ng/ml pri preiskovancih, starih od 2 do < 6 let (N = 36), 13,7 ng/ml pri preiskovancih, starih od 6 do < 12 let (N = 38), in 10,8 ng/ml pri preiskovancih, starih od 12 do < 18 let (N = 39).

Telesna masa

V populacijski farmakokinetični analizi študije ENGAGE AF-TIMI 48 pri NVAF sta bili C_{max} in AUC pri bolnikih z mediano majhno telesno maso (55 kg) zvečani za 40 % oziroma 13 % v primerjavi z bolniki z mediano veliko telesno maso (84 kg). V kliničnih študijah faze 3 (obe indikaciji, NVAF in VTE) so imeli bolniki s telesno maso ≤ 60 kg 50-odstotno zmanjšanje odmerka edoksabana in so imeli v primerjavi z varfarinom podobno učinkovitost in manj krvavitev.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

PT, INR, aPTT in zaviranje FXa so pri odraslih v linearni korelaciji s koncentracijami edoksabana. Linearno korelacijo so ugotovili tudi med aktivnostmi edoksabana proti faktorju Xa in plazemskimi koncentracijami edoksabana pri pediatričnih bolnikih od rojstva do 18 let starosti. V celoti gledano so bila razmerja FK-FD med pediatričnimi bolniki od rojstva do 18 let starosti in odraslih VTE bolnikih podobna. Vendar je variabilnost FD povzročila znatno negotovost v oceni tega razmerja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala ali fototoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Edoksaban je v večjih odmerkih pri podganah in kuncih kazal krvavitve v nožnico, ni pa vplival na reproduktivno funkcijo roditeljske generacije podgan.

Pri podganah niso ugotovili nobenih učinkov na plodnost samcev ali samic.

V raziskavah reprodukcije pri živalih so kunci kazali zvečano incidenco variacij žolčnika pri odmerku 200 mg/kg, kar je približno 65-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD), ki je 60 mg/dan in temelji na celotni telesni površini v mg/m^2 . Zvečane izgube zarodkov po implantaciji so se pojavljale pri podganah pri odmerku 300 mg/kg/dan (približno 49-kratnik MRHD) in pri kuncih pri 200 mg/kg/dan (približno 65-kratnik MRHD).

Edoksaban se je izločal v mleko doječih podgan.

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ocena tveganja za okolje

Učinkovina edoksabanijev tozilat je v okolju dolga obstojna (za navodila za odstranjevanje glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

dekstrati (glukoza)*
predgelirani škrob (iz koruze)
krospovidon
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza
smukec
makrogol
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172) – samo za 15 mg in 60 mg
rdeči železov oksid (E172) – samo za 15 mg in 30 mg

*mešanica dekstroze monohidrata in višjih oligosaharidov (iz koruze)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Delianda 15 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot OPA/Al/PVC//Al: 10 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki OPA/Al/PVC//Al: 10 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Delianda 30 mg in 60 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot OPA/Al/PVC//Al: 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Pretisni omot OPA/Al/PVC//Al, koledarsko pakiranje: 28, 56, 84 in 98 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki OPA/Al/PVC//Al: 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki OPA/Al/PVC//Al, koledarsko pakiranje: 28 x 1, 56 x 1, 84 x 1 in 98 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

PI_Text086285_1	- Updated:	Page 31 of 32
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Edoxaban
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Suspenzija iz tablet zdravila Delianda, pripravljena z vodo, se lahko aplicira prek nazogastrične sonde iz različni materialov (PVC-ja, silikona in poliuretana), z minimalnim premerom 10 CH. Sondo je treba trikrat sprati s 55 ml vode. Suspenzija je lahko inkubirana v brizgi do 15 minut pred aplikacijo. Suspenzija iz ene tablete, zdrobljene v 75 ml vode, hranjena pri sobni temperaturi, je stabilna do 4 ure po pripravi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/24/03134/001-054

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 10. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 3. 2025