

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Oxaway[®], 15 mg, film tablete

Oxaway[®], 30 mg, film tablete

Oxaway[®], 60 mg, film tablete

INN: edoksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Oxaway, 15 mg, film tablete:

Jedna tableta sadrži 15 mg edoksabana (u obliku edoksaban-tosilat, monohidrata).

Oxaway, 30 mg, film tablete:

Jedna tableta sadrži 30 mg edoksabana (u obliku edoksaban-tosilat, monohidrata).

Oxaway, 60 mg, film tablete:

Jedna tableta sadrži 60 mg edoksabana (u obliku edoksaban-tosilat, monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Oxaway, 15 mg, film tablete: narandžasta, okrugla, bikonveksna, film tableta, sa utisnutom oznakom "15" sa jedne strane, nominalni prečnik 6,7 mm.

Oxaway, 30 mg, film tablete: pink, okrugla, bikonveksna, film tableta, sa utisnutom oznakom "30" sa jedne strane, nominalni prečnik 8,5 mm.

Oxaway, 60 mg, film tablete: žuta, okrugla, bikonveksna, film tableta, sa utisnutom oznakom "60" sa jedne strane, nominalni prečnik 10,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Oxaway je indikovano za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (engl. *nonvalvular atrial fibrillation*, NVAF), sa jednim ili više faktora rizika, kao što su kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, starost ≥ 75 godina, dijabetes melitus, moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad (TIA) u anamnezi.

Lek Oxaway je indikovano za lečenje tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE), kao i u prevenciji rekurentnih TDV i PE kod odraslih (videti odeljak 4.4 za hemodinamski nestabilne pacijente sa PE).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije

Preporučena doza je 60 mg edoksabana jednom dnevno.

Terapija edoksabanom kod pacijenata sa NVAF mora biti dugotrajna.

Terapija TDV i PE i prevencija rekurentnih TDV i PE (VTE)

Preporučena doza je 60 mg edoksabana jednom dnevno, nakon inicijalne primene parenteralnog antikoagulansa tokom najmanje 5 dana (videti odeljak 5.1). Edoksaban se ne sme primenjivati istovremeno sa inicijalnim parenteralnim antikoagulansom.

Trajanje terapije TDV i PE (venskog tromboembolizma, VTE), kao i prevencije rekurentne VTE treba da bude prilagođeno svakom pacijentu, nakon pažljive procene koristi od lečenja u odnosu na rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4). Kod prolaznih faktora rizika (npr. nedavna hirurška intervencija, trauma, imobilizacija) potrebna je kratkotrajna terapija (najmanje 3 meseca), dok je u slučaju prisustva trajnih faktora rizika ili idiopatske TDV ili PE, potrebna dugotrajna terapija.

Za NVAf i VTE preporučena doza je 30 mg edoksabana jednom dnevno kod pacijenata sa jednim ili više sledećih kliničkih faktora:

- umereno ili teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) 15 – 50 mL/min);
- mala telesna masa ≤ 60 kg;
- istovremena primena sledećih inhibitora P-glikoproteina (P-gp): ciklosporina, dronedarona, eritromicina ili ketokonazola.

Tabela 1: Sažeti prikaz doziranja kod NVAf i VTE (TDV i PE)

Sažete smernice za doziranje		
Preporučena doza		60 mg edoksabana jednom dnevno
Preporučena doza za pacijente sa jednim ili više sledećih kliničkih faktora:		
Oštećenje funkcije bubrega	<i>Umereno ili teško (CrCl 15 – 50 ml/min)</i>	30 mg edoksabana jednom dnevno
Mala telesna masa	≤ 60 kg	
Inhibitori P-gp	<i>Ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol</i>	

Propuštena doza

Ukoliko se propusti doza edoksabana, dozu treba uzeti odmah i zatim nastaviti sledećeg dana sa uzimanjem jednom dnevno, kako je preporučeno. Pacijent ne sme uzeti duplo veću dozu od propisane istog dana da bi nadoknadio propuštenu dozu.

Zamena edoksabana drugim lekom i obrnuto

Kontinuirana antikoagulantna terapija je važna za pacijente sa NVAf i VTE. Mogu postojati situacije koje zahtevaju promenu antikoagulantne terapije (tabela 2).

Tabela 2: Zamena antikoagulantne terapije kod NVAf i VTE (TDV i PE)

Prelazak sa drugih antikoagulanasa na edoksaban		
Prelazak sa leka	Na lek	Preporuka
Antagonist vitamina K (engl. <i>vitamin K antagonist</i> , VKA)	Edoksaban	Obustaviti primenu VKA i uvesti edoksaban kada se vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. <i>international normalised ratio</i> , INR) smanji na $\leq 2,5$.
Oralni antikoagulansi, osim VKA • dabigatran • rivaroksaban • apiksaban	Edoksaban	Obustaviti primenu dabigatrana, rivaroksabana ili apiksabana i započeti terapiju edoksabanom u vreme sledeće doze oralnog antikoagulansa (videti odeljak 5.1).
Parenteralni antikoagulansi	Edoksaban	Ovi lekovi se ne smeju primenjivati istovremeno. Supkutani antikoagulansi (npr. niskomolekularni heparini (engl. <i>low molecular weight heparin</i> , LMWH), fondaparinuks): Obustaviti primenu supkutanog antikoagulansa i započeti terapiju edoksabanom u vreme sledeće doze supkutanog antikoagulansa.
		Intravenski nefrakcionisani heparin (engl. <i>unfractionated heparin</i> , UFH): Obustaviti infuziju i započeti primenu edoksabana nakon 4 sata.

Prelazak sa edoksabana na drugi antikoagulans		
Prelazak sa leka	Na lek	Preporuka
Edoksaban	VKA	Postoji mogućnost neadekvatne antikoagulacije tokom prelaska sa edoksabana na VKA. Treba osigurati kontinuiranu adekvatnu antikoagulaciju tokom svakog prelaska na alternativni antikoagulans. <i>Oralna primena:</i> Kod pacijenata koji su na dozi od 60 mg, primeniti edoksaban u dozi od 30 mg jednom dnevno zajedno sa odgovarajućom dozom VKA. Kod pacijenata koju su na dozi od 30 mg (usled prisustva jednog od sledećih kliničkih faktora: umereno do teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl 15-50 mL/min), mala telesna masa ili primena određenih inhibitora P-gp), primeniti edoksaban u dozi od 15 mg jednom dnevno zajedno sa odgovarajućom dozom VKA. Pacijenti ne treba da primaju udarnu dozu VKA kako bi brzo postigli stabilan INR između 2 i 3. Preporuka je da se uzme u razmatranje doza održavanja VKA i da li je pacijent ranije koristio VKA, ili da se primeni odgovarajući režim doziranja VKA zavisno od vrednosti INR, u skladu sa lokalnom praksom. Kada se postigne $INR \geq 2$, treba obustaviti primenu edoksabana. Kod većine pacijenata (85%) $INR \geq 2$ bi trebalo da se postigne unutar 14 dana istovremene primene edoksabana i VKA. Preporuka je da se nakon 14 dana obustavi primena edoksabana i nastavi sa primenom i titacijom doze VKA u cilju postizanja INR između 2 i 3. Preporuka je da se tokom prvih 14 dana istovremene terapije izmeri INR najmanje 3 puta neposredno pre primene dnevne doze edoksabana, kako bi se sveo na minimum uticaj edoksabana na određivanje INR-a. Istovremena primena edoksabana i VKA može povećati INR nakon doze edoksabana do 46%. <i>Parenteralna primena:</i> Obustaviti edoksaban i primeniti parenteralni antikoagulans i VKA u vreme sledeće doze edoksabana. Kada se postigne stabilan $INR \geq 2$, obustaviti parenteralni antikoagulans i nastaviti sa primenom VKA.
Edoksaban	Oralni antikoagulansi, osim VKA	Obustaviti primenu edoksabana i uvesti oralni antikoagulans koji nije VKA u vreme sledeće doze edoksabana.
Edoksaban	Parenteralni antikoagulansi	Ove lekove ne treba primenjivati istovremeno. Obustaviti primenu edoksabana i započeti primenu parenteralnog antikoagulansa u vreme sledeće doze

		edoksabana.
--	--	-------------

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno smanjenje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Bubrežnu funkciju treba proceniti kod svih pacijenata izračunavanjem klirensa kreatinina (CrCl) pre početka terapije edoksabanom, kako bi se isključili pacijenti u završnom stadijumu bubrežne bolesti (tj. CrCl < 15 mL/min) i primenila odgovarajuća doza edoksabana kod pacijenata sa CrCl 15 – 50 mL/min (30 mg jednom dnevno), pacijenata sa CrCl > 50 mL/min (60 mg jednom dnevno), kao i pri donošenju odluke o primeni edoksabana kod pacijenata sa povećanim CrCl (videti odeljak 4.4).

Funkciju bubrega takođe treba proceniti kada se sumnja na promenu funkcije bubrega tokom lečenja (npr. hipovolemija, dehidracija i u slučaju istovremene primene određenih lekova).

Metoda koja je korišćena za procenu funkcije bubrega (CrCl u mL/min) tokom kliničkog razvoja edoksabana bila je *Cockcroft-Gault*-ova metoda. Formula je sledeća:

- za koncentraciju kreatinina u mikromol/L:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{starost [godine]} \times \text{telesna masa [kg]}) (\times 0,85 \text{ kod žena})}{\text{koncentracija kreatinina u serumu } [\mu\text{mol/L}]}$$

- za koncentraciju kreatinina u mg/dL

$$\frac{(140 - \text{starost [godine]}) \times \text{telesna masa [kg]} (\times 0,85 \text{ kod žena})}{72 \times \text{koncentracija kreatinina u serumu [mg/dL]}}$$

Ova metoda se preporučuje za procenu CrCl pacijenta pre i tokom terapije edoksabanom.

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl > 50 – 80 mL/min), preporučena doza edoksabana je 60 mg jednom dnevno.

Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 15 – 50 mL/min), preporučena doza edoksabana je 30 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata u završnom stadijumu bubrežne bolesti (engl. *end stage renal disease*, ESRD) (CrCl < 15 mL/min) ili na dijalizi, primena edoksabana se ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Edoksaban je kontraindikovao kod pacijenata sa bolešću jetre povezanom sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, edoksaban se ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, preporučena doza edoksabana je 60 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2). Edoksaban treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa povećanim vrednostima enzima jetre (alanin aminotransferaza (ALT) ili aspartat transaminaza (AST) > 2 x gornje granice normalnih vrednosti (GGN)) ili ukupnim bilirubinom ≥ 1,5 x GGN bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga edoksaban treba primenjivati sa oprezom u ovoj populaciji (videti odeljke 4.4 i 5.2). Pre uvođenja edoksabana treba ispitati funkciju jetre.

Telesna masa

Za pacijente sa telesnom masom ≤ 60 kg, preporučena doza edoksabana iznosi 30 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2).

Pol

Nije potrebno smanjenje doze (videti odeljak 5.2).

Istovremena primena leka Oxaway sa inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)

Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lek Oxaway i sledeće inhibitore P-gp: ciklosporin, dronedaron, eritromicin ili ketokonazol, preporučena doza leka Oxaway je 30 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.5). Nije potrebno smanjenje doze leka prilikom istovremene primene amjodarona, hinidina ili verapamila (videte odeljak 4.5).

Primena leka Oxaway sa drugim inhibitorima P-gp, uključujući inhibitore HIV proteaze, nije ispitana.

Pacijenti koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Sa primenom leka Oxaway može se započeti ili nastaviti kod pacijenata kojima je potrebna kardioverzija. U slučaju kardioverzije vođene transezofagealnom ehokardiografijom (engl. *transoesophageal echocardiogram*, TEE) kod pacijenata koji nisu ranije lečeni antikoagulansima, sa primenom leka Oxaway treba početi najmanje **2 sata** pre kardioverzije, kako bi se osigurala odgovarajuća antikoagulacija (videti odeljke 5.1 i 5.2). Kardioverziju treba sprovesti unutar 12 sati od primene doze leka Oxaway na dan postupka.

Za sve pacijente koji će biti podvrgnuti kardioverziji: Pre postupka kardioverzije potrebno je potvrditi da je pacijent uzeo lek Oxaway kako je propisano. Kod pacijenata koji će biti podvrgnuti postupku kardioverzije, pri odlučivanju o početku i trajanju lečenja treba se rukovoditi ustanovljenim smernicama za antikoagulantnu terapiju.

Pedijatrijska populacija

Primena edoksabana kod dece i adolescenata starosti do 18 godina sa potvrđenim događajem VTE (PE i/ili TDV) se ne preporučuje, jer nije ustanovljena efikasnost. Dostupni podaci za pacijente sa VTE su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primene

Oralna upotreba.

Edoksaban se može uzimati uz obrok ili nezavisno od njega (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Klinički značajno aktivno krvarenje.
- Bolest jetre povezana sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja.
- Lezija ili stanje, ukoliko se smatra da nosi značajan rizik od ozbiljnog krvarenja. To može uključivati postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisustvo malignih neoplazmi sa velikim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, nedavnu hiruršku intervenciju na mozgu, kičmenoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, potvrđeni ili suspekti varikoziteti jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veliki intraspinalni i intracerebralni vaskularni poremećaji.
- Nekontrolisana teška hipertenzija.
- Istovremena terapija bilo kojim drugim antikoagulansima, npr. nefrakcionisanim heparinom (engl. *unfractionated heparin*, UFH), niskomolekularnim heparinima (engl. *low molecular weight heparins*, LMWH) (enoksaparin, dalteparin i drugi), derivatima heparina (fondaparinuks i drugi), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran eteksilat, rivaroksaban, apiksaban i drugi), osim u specifičnim situacijama kada se menja oralna antikoagulantna terapija (videti odeljak 4.2) ili kada se UFH daje u dozama potrebnim za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera.
- Trudnoća i dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Edoksaban u dozi od 15 mg nije indikovano kao monoterapija, jer može dovesti do smanjene efikasnosti. Ova jačina leka je indikovana samo tokom prelaska pacijenta sa edoksabana u dozi od 30 mg na VKA (pacijenti sa jednim ili više kliničkih faktora za povećanu izloženost, videti tabelu 1), uz odgovarajuću dozu VKA (videti tabelu 2, odeljak 4.2).

Rizik od krvarenja

Edoksaban povećava rizik od krvarenja i može uzrokovati teška krvarenja, sa mogućim smrtnim ishodom. Preporučuje se oprez prilikom primene edoksabana, kao i drugih antikoagulanasa, kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja. Primenu edoksabana treba prekinuti u slučaju teškog krvarenja (videti odeljke 4.8 i 4.9).

U kliničkim ispitivanjima, krvarenja iz sluzokoža (npr. epistaksa, gastrointestinalno, genitourinarno krvarenje) i anemija bili su češći tokom dugotrajnog lečenja edoksabanom u odnosu na terapiju VKA. Iz tog razloga, osim odgovarajućeg kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti značajno za otkrivanje okultnog krvarenja, ukoliko se proceni da je to adekvatno.

Određene podgrupe pacijenata, koje su navedene u nastavku teksta, imaju povećan rizik od krvarenja. Kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu znakova i simptoma komplikacija krvarenja i anemije nakon uvođenja terapije (videti odeljak 4.8). Kod svakog neobjašnjivog pada hemoglobina ili krvnog pritiska treba potražiti mesto krvarenja.

Antikoagulantni efekat edoksabana se ne može pouzdano pratiti standardnim laboratorijskim analizama. Specifični antidot koji poništava antikoagulantni efekat edoksabana nije dostupan (videti odeljak 4.9).

Hemodijaliza ne doprinosi značajno klirensu edoksabana (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Istovremena primena edoksabana i acetilsalicilne kiseline (engl. *acetylsalicylic acid*, ASA) kod starijih pacijenata mora se sprovoditi sa oprezom, zbog potencijalno većeg rizika od krvarenja (videti odeljak 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Površina ispod krive (PIK) koncentracije u plazmi ispitanika sa blagim ($\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ mL/min}$), umerenim ($\text{CrCl} 30 - 50 \text{ mL/min}$) i teškim ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$, ali ne na dijalizi) oštećenjem funkcije bubrega, bila je povećana 32%, 74% odnosno 72% u odnosu na ispitanike sa očuvanom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2 za smanjenje doze).

Kod pacijenata u završnom stadijumu bolesti bubrega ili pacijenata na dijalizi ne preporučuje se primena leka Oxaway (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Funkcija bubrega kod NVAF

Primećen je trend smanjenja efikasnosti edoksabana sa povećanjem CrCl -a u poređenju sa adekvatno doziranim varfarinom (videti u odeljku 5.1 deo o studiji ENGAGE AF-TIMI 48 i dodatne podatke iz studija E314 i ETNA-AF).

Kod pacijenata sa NVAF i visokim CrCl , edoksaban se može primenjivati samo nakon pažljive procene rizika od tromboembolizma i krvarenja za svakog pojedinačnog pacijenata.

Procena funkcije bubrega: CrCl treba pratiti kod svih pacijenata na početku terapije, a kasnije samo kada je klinički indikovano (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Edoksaban se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Edoksaban treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa povećanim vrednostima enzima jetre ($\text{ALT/AST} > 2 \times \text{GGN}$) ili ukupnog bilirubina $\geq 1,5 \times \text{GGN}$, bili su isključeni iz kliničkih studija. Stoga se edoksaban mora primenjivati sa oprezom u ovoj populaciji (videti odeljke 4.2 i 5.2). Pre početka primene edoksabana, potrebno je ispitati funkciju jetre. Kod

pacijenata koji su na terapiji edoksabanom duže od godinu dana, preporučuje se periodično praćenje funkcije jetre.

Obustava terapije zbog hirurških i drugih intervencija

Ukoliko se primena antikoagulanasa mora obustaviti kako bi se smanjio rizik od krvarenja kod hirurških ili drugih intervencija, primenu edoksabana treba prekinuti što pre, po mogućnosti najmanje 24 sata pre intervencije.

Prilikom donošenja odluke o odlaganju intervencije dok ne prođe 24 sata od poslednje doze edoksabana, potrebno je proceniti povećan rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije. Nakon hirurških ili drugih intervencija, primenu edoksabana treba ponovno započeti čim se uspostavi odgovarajuća hemostaza, imajući u vidu da se antikoagulantni efekat edoksabana javlja nakon 1-2 sata. Ukoliko se tokom ili nakon hirurške intervencije ne mogu koristiti lekovi za oralnu primenu, razmotriti primenu parenteralnog antikoagulansa, a zatim prevesti pacijenta na edoksaban primenjen jednom dnevno, oralno (videti odeljak 4.2).

Interakcija sa drugim lekovima koji utiču na hemostazu

Istovremena primena lekova koji utiču na hemostazu može povećati rizik od krvarenja. Ovi lekovi obuhvataju ASA, inhibitore P2Y₁₂ receptora trombocita, druge antitrombotske lekove, fibrinolitičku terapiju, selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) i hroničnu primenu nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) (videti odeljak 4.5).

Veštački srčani zalisci i umerena do teška mitralna stenoza

Edoksaban nije ispitan kod pacijenata sa mehaničkim srčanim zaliscima, pacijenata tokom prva 3 meseca nakon implantacije bioprostetičkog srčanog zaliska sa atrijskom fibrilacijom ili bez nje, niti kod pacijenata sa umerenom do teškom mitralnom stenozom. Stoga se ne preporučuje primena edoksabana kod ovih pacijenata.

Hemodinamski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

Edoksaban se ne preporučuje kao zamena za UFH kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili kod kojih se razmatra tromboliza ili plućna embolektomija, jer bezbednost i efikasnost edoksabana nisu ustanovljeni u ovim kliničkim situacijama.

Pacijenti sa aktivnim karcinomom

Efikasnost i bezbednost edoksabana u lečenju i/ili prevenciji VTE kod pacijenata sa aktivnim karcinomom nisu ustanovljeni.

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Direktno delujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući edoksaban, se ne preporučuju kod pacijenata sa trombozom u anamnezi i dijagnozom antifosfolipidnog sindroma. Naročito se ne preporučuju kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti-beta-2-glikoprotein-I antitela), kod kojih terapija direktno delujućim oralnim antikoagulansima može biti povezana sa povećanom učestalošću rekurentnih trombotskih događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

Laboratorijski parametri koagulacije

Iako terapija edoksabanom ne zahteva rutinsko praćenje, antikoagulantni efekat se može proceniti kalibrisanim kvantitativnim anti-faktor Xa (anti-FXa) testom, koji može pomoći pri odlučivanju u određenim situacijama, npr. kod predoziranja i hitne hirurške intervencije (videti takođe odeljak 5.2).

Edoksaban povećava vrednosti standardnih analiza ispitivanja zgrušavanja krvi, kao što su protrombinsko vreme (engl. *prothrombin time*, PT), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (engl. *activated partial thromboplastin time*, aPTT), što je posledica inhibicije faktora Xa (FXa). Međutim, prilikom primene terapijskih doza, zapažaju se male i veoma varijabilne promene ovih parametara za praćenje koagulacije, koji nisu od koristi u praćenju antikoagulantnog efekta edoksabana.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Edoksaban se pretežno resorbuje u gornjem delu gastrointestinalnog (GI) trakta. Stoga, lekovi ili bolesti koji dovode do povećanog pražnjenja želuca i motiliteta creva mogu smanjiti rastvorljivost i resorpciju edoksabana.

Inhibitori P-gp

Edoksaban je supstrat efluksnog transportera P-gp. U farmakokinetičkim (PK) studijama, istovremena primena edoksabana sa inhibitorima P-gp, ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom, ketokonazolom, hinidinom ili verapamilom dovela je do povećanja koncentracije edoksabana u plazmi. Prilikom istovremene primene sa ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom ili ketokonazolom, dozu edoksabana treba smanjiti na 30 mg jednom dnevno. Kod istovremene primene edoksabana sa hinidinom, verapamilom ili amjodaronom, na osnovu kliničkih podataka, nije potrebno smanjivanje doze (videti odeljak 4.2).

Primena edoksabana sa drugim inhibitorima P-gp, uključujući inhibitore proteaze virusa humane imunodeficijencije (HIV), nije ispitana.

Edoksaban se mora primeniti u dozi od 30 mg jednom dnevno tokom istovremene primene sa sledećim inhibitorima P-gp:

- *Ciklosporin*: Istovremena primena pojedinačne doze ciklosporina od 500 mg sa pojedinačnom dozom edoksabana od 60 mg, povećala je PIK edoksabana za 73%, a maksimalnu koncentraciju u serumu (C_{max}) za 74%.
- *Dronedaron*: Dronedaron u dozi od 400 mg dva puta dnevno tokom 7 dana sa istovremeno primenjenom pojedinačnom dozom edoksabana od 60 mg 5. dana, povećao je PIK edoksabana za 85%, a C_{max} za 46%.
- *Eritromicin*: Eritromicin u dozi od 500 mg četiri puta dnevno tokom 8 dana sa istovremeno primenjenom pojedinačnom dozom edoksabana od 60 mg 7. dana, povećao je PIK edoksabana za 85%, a C_{max} za 68%.
- *Ketokonazol*: Ketokonazol u dozi od 400 mg jednom dnevno tokom 7 dana sa istovremeno primenjenom pojedinačnom dozom edoksabana od 60 mg 4. dana, povećao je PIK edoksabana za 87%, a C_{max} za 89%.

Prilikom istovremene primene sa sledećim inhibitorima P-gp preporučuje se primena edoksabana u dozi od 60 mg jednom dnevno:

- *Hinidin*: Hinidin u dozi od 300 mg jednom dnevno 1. i 4. dana, a tri puta na dan 2. i 3. dana sa istovremeno primenjenom pojedinačnom dozom edoksabana od 60 mg 3. dana, povećao je PIK edoksabana tokom 24 sata za 77%, a C_{max} za 85%.
- *Verapamil*: Verapamil u dozi od 240 mg jednom dnevno tokom 11 dana sa istovremeno primenjenom pojedinačnom dozom edoksabana od 60 mg 10. dana, povećao je PIK i C_{max} edoksabana za približno 53%.
- *Amjodaron*: Istovremena primena amjodarona u dozi od 400 mg jednom dnevno sa edoksabanom u dozi od 60 mg jednom dnevno povećala je PIK za 40% i C_{max} za 66%. Ovo se ne smatra klinički značajnim. U studiji ENGAGE AF-TIMI 48 kod pacijenata sa NVAf, rezultati za efikasnost i bezbednost bili su slični kod ispitanika koji su istovremeno primali amiodaron i onih koji ga nisu primali.
- *Klaritromicin*: Klaritromicin (500 mg dva puta dnevno) tokom 10 dana sa istovremeno primenjenom pojedinačnom dozom edoksabana od 60 mg 9. dana, povećao je PIK edoksabana 53% i C_{max} 27%.

Induktori P-gp

Istovremena primena edoksabana sa induktorom P-gp rifampicinom, dovela je do smanjenja srednje vrednosti PIK-a i skraćenog poluvremena eliminacije edoksabana, uz moguće slabljenje njegovih farmakodinamskih efekata. Istovremena primena edoksabana sa drugim induktorima P-gp-a (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili kantarionom) može dovesti do smanjenja koncentracije edoksabana u plazmi. Potrebno je oprez prilikom istovremene primene edoksabana sa induktorima P-gp.

Supstrati P-gp

Digoksin

Istovremena primena edoksabana u dozi od 60 mg jednom dnevno od 1. do 14. dana sa višestrukim dnevnim dozama digoksina od 0,25 mg dva puta na dan (8. i 9. dana) i 0,25 mg jednom dnevno (od 10. do 14. dana), povećala je C_{max} edoksabana za 17%, bez značajnog efekta na PIK ili bubrežni klirens u stanju dinamičke ravnoteže. Prilikom ispitivanja efekata edoksabana na farmakokinetiku digoksina, zabeleženo je povećanje C_{max} digoksina za približno 28%, a PIK-a za 7%. Ovo se ne smatra klinički značajnim. Nije potrebno prilagođavanje doze kada se edoksaban primenjuje sa digoksinom.

Antikoagulansi, antitrombotici, NSAIL i SSRI/SNRI

Antikoagulansi

Istovremena primena edoksabana sa drugim antikoagulansima je kontraindikovana zbog povećanog rizika od krvarenja (videti odeljak 4.3).

ASA

Istovremena primena ASA (100 mg ili 325 mg) i edoksabana produžila je vreme krvarenja u odnosu na pojedinačnu primenu bilo kog od ova dva leka. Istovremena primena velike doze ASA (325 mg) povećala je vrednost C_{max} i PIK-a edoksabana u stanju dinamičke ravnoteže za 35%, odnosno 32%. Istovremena hronična primena velikih doza ASA (325 mg) sa edoksabanom se ne preporučuje. Istovremena primena sa ASA u dozama većim od 100 mg može se sprovesti samo pod nadzorom lekara.

U kliničkim studijama bila je dozvoljena istovremena primena ASA (u niskoj dozi ≤ 100 mg/dan), drugih antitrombotičkih lekova i tienopiridina, što je rezultiralo približno dvostrukim povećanjem velikih krvarenja u odnosu na grupu koja nije primala antitrombotike, iako je ovo povećanje bilo slično u grupama koje su primale edoksaban i varfarin (videti odeljak 4.4). Istovremena primena male doze ASA (≤ 100 mg) nije uticala na maksimalnu ili ukupnu izloženost edoksabanu nakon pojedinačne doze, niti u stanju dinamičke ravnoteže.

Edoksaban se može primenjivati istovremeno sa malom dozom ASA (≤ 100 mg/dan).

Inhibitori agregacije trombocita

Istovremena primena tienopirina u monoterapiji (npr. klopidozola) je bila dozvoljena u studiji ENGAGE AF-TIMI 48, što je dovelo do povećanja klinički značajnog krvarenja, mada je rizik od krvarenja bio manji kod primene edoksabana nego varfarina (videti odeljak 4.4).

Iskustvo sa primenom edoksabana sa dvojnog antitrombotičnom terapijom ili fibrinolitikima vrlo je ograničeno.

NSAIL

Istovremena primena naproksena i edoksabana produžila je vreme krvarenja u poređenju sa pojedinačnom primenom bilo kog od ova dva leka. Naproksen nije imao efekat na C_{max} i PIK edoksabana. U kliničkim studijama istovremena primena NSAIL-a dovela je do povećanja klinički značajnog krvarenja. Ne preporučuje se hronična primena NSAIL-a sa edoksabanom.

SSRI/SNRI

Kao i sa drugim antikoagulansima, rizik od krvarenja može biti povećan kod pacijenata koji istovremeno primenjuju lekove iz grupe SSRI ili SNRI, usled njihovog zabeleženog uticaja na trombocite (videti odeljak 4.4).

Efekat edoksabana na druge lekove

Edoksaban je povećao C_{max} istovremeno primenjenog digoksina za 28%; međutim, nije uticao na njegov PIK. Edoksaban nije ispoljio efekat na C_{max} i PIK hinidina.

Edoksaban je smanjio C_{max} i PIK istovremeno primenjenog verapamila za 14%, odnosno 16%.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom dobu treba da izbegavaju trudnoću tokom terapije edoksabanom.

Trudnoća

Nisu ustanovljeni bezbednost i efikasnost primene edoksabana kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Zbog moguće reproduktivne toksičnosti, intrinzičkog rizika od krvarenja i dokaza da edoksaban prolazi placentu, lek Oxaway je kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Nisu ustanovljeni bezbednost i efikasnost primene edoksabana kod dojilja. Podaci dobijeni na životinjama ukazuju da se edoksaban izlučuje u majčino mleko. Stoga je primena leka Oxaway kontraindikovana tokom dojenja (videti odeljak 4.3). Treba doneti odluku o prekidu dojenja ili obustavi/neuvođenju terapije.

Plodnost

Nisu sprovedene posebne studije procene efekata edoksabana na plodnost ljudi. U studiji sprovedenoj na pacovima nisu zabeleženi efekti na plodnost mužjaka i ženki (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Edoksaban nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil edoksabana je ustanovljen na osnovu dve studije faze 3 (21105 pacijenta sa NVAF i 8292 pacijenta sa VTE (TDV i PE)), kao i na osnovu postmarketinškog praćenja leka.

Najčešće zabeležena neželjena dejstva povezana sa primenom edoksabana su epistaksa (7,7%), hematurija (6,9%) i anemija (5,3%).

Krvarenje se može javiti na bilo kom mestu i može biti teško, čak i sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U tabeli 3 su prikazana neželjena dejstva iz dve glavne studije faze 3 kod pacijenata sa VTE i NVAF, zbirno za obe indikacije i sa neželjenim dejstvima prijavljenim tokom postmarketinškog praćenja. Neželjena dejstva su prikazana prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i učestalosti, prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), veoma retko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 3: Prikaz neželjenih dejstava za NVAF i VTE

Klasa sistema organa	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Anemija	Često
Trombocitopenija	Povremeno
Poremećaji imunskog sistema	
Preosetljivost	Povremeno
Anafilaktička reakcija	Retko
Alergijski edem	Retko
Poremećaji nervnog sistema	
Vrtoglavica	Često
Glavobolja	Često
Intrakranijalno krvarenje	Povremeno
Subarahnoidalno krvarenje	Retko
Poremećaji oka	
Konjunktivalno/skleralno krvarenje	Povremeno
Intraokularno krvarenje	Povremeno
Kardiološki poremećaji	
Perikardijalno krvarenje	Retko
Vaskularni poremećaji	

Drugo krvarenje	Povremeno
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji	
Epistaksa	Često
Hemoptiza	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	
Bol u abdomenu	Često
Krvarenje u donjem delu gastrointestinalnog trakta	Često
Krvarenje u gornjem delu gastrointestinalnog trakta	Često
Oralno/faringealno krvarenje	Često
Mučnina	Često
Retroperitonealno krvarenje	Retko
Hepatobilijarni poremećaji	
Povećanje koncentracije bilirubina u krvi	Često
Povećanje gamaglutamil transferaze	Često
Povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi	Povremeno
Povećanje transaminaza	Povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Krvarenja u meko tkivo kože	Često
Osip	Često
Svrab	Često
Urtikarija	Povremeno
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Intramuskularno krvarenje (bez sindroma odeljka)	Retko
Intraartikularno krvarenje	Retko
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Makroskopska hematurija/uretralno krvarenje	Često
Nefropatija povezana sa primenom antikoagulanasa	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Vaginalno krvarenje ¹	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Krvarenje na mestu uboda	Često
Ispitivanja	
Izmenjene vrednosti parametara funkcije jetre	Često
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Krvarenje na mestu hirurške intervencije	Povremeno
Subduralno krvarenje	Retko
Proceduralno krvarenje	Reko

¹ Učestalost je izračunata na osnovu ženske populacije u kliničkim studijama. Vaginalno krvarenje je često prijavljeno kod žena mlađih od 50 godina, dok se kod žena starijih od 50 godina javljalo povremeno.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Hemoragijska anemija

Usled farmakološkog mehanizma dejstva, primena edoksabana može biti udružena sa povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa, što može dovesti do posthemoragijske anemije. Znaci, simptomi i težina (uključujući smrtni ishod) se razlikuju zavisno od mesta i stepena ili obima krvarenja i/ili anemije (videti odeljak 4.9). U kliničkim studijama, krvarenje iz sluzokoža (npr. epistaksa, krvarenje u gastrointestinalnom traktu, genitourinarno krvarenje) i anemija zabeleženi su češće tokom dugotrajne terapije edoksabanom u odnosu na lečenje VKA. Stoga, pored odgovarajućeg kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može doprineti otkrivanju okultnog krvarenja, ukoliko se proceni prikladnim. Rizik od krvarenja može biti povećan kod određenih grupa pacijenata, npr. kod pacijenata sa ozbiljnom nekontrolisanom arterijskom hipertenzijom i/ili pacijenata koji istovremeno koriste druge lekove koji utiču na hemostazu (videti odeljak 4.4). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produženo. Hemoragijske komplikacije se mogu ispoljiti kao slabost, bledilo, vrtoglavica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje, dispneja i neobjašnjivi šok.

Prilikom primene edoksabana, prijavljene su poznate komplikacije koje su posledica teškog krvarenja, poput sindroma odeljka (engl. *compartment syndrome*) i insuficijencije bubrega usled hipoperfuzije ili nefropatije povezane sa primenom antikoagulanasa. Stoga, pri proceni stanja svakog pacijenta koji koristi antikoagulantnu terapiju, treba razmotriti mogućnost krvarenja.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost edoksabana je ispitana u dve studije faze 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE) kod pedijatrijskih pacijenata od rođenja do 18 godina starosti sa VTE (286 pacijenata, od kojih je 145 lečeno edoksabanom) i srčanim oboljenjima sa rizikom od trombotičnih događaja (167 pacijenata, od kojih je 109 lečeno edoksabanom). Sveukupno, bezbednosni profil kod dece je bio sličan kao kod odraslih (videti tabelu 3). Ukupno 16,6% pedijatrijskih pacijenata sa VTE lečenih edoksabanom je imalo neželjene reakcije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje edoksabanom može dovesti do krvarenja. Iskustvo sa slučajevima predoziranja vrlo je ograničeno.

Nije dostupan specifičan antidot za poništavanje farmakodinamskih dejstava edoksabana.

U slučaju predoziranja edoksabanom, može se razmotriti rana primena aktivnog uglja, kako bi se smanjila resorpcija. Ovo se preporučuje na osnovu standardnog lečenja predoziranja lekovima i dostupnih podataka za slična jedinjenja, pošto primena aktivnog uglja za smanjenje resorpcije edoksabana nije posebno ispitana u kliničkim studijama edoksabana.

Lečenje krvarenja

Ukoliko kod pacijenta koji koristi edoksaban nastupi komplikacija krvarenja, sledeću dozu edoksabana treba odložiti ili po potrebi prekinuti lečenje. Poluvreme eliminacije edoksabana je približno 10 do 14 sati (videti odeljak 5.2). Lečenje treba prilagoditi svakom pacijentu u skladu sa težinom i mestom krvarenja. Po potrebi se može primeniti odgovarajuća simptomatska terapija, kao što je mehanička kompresija (npr. kod teške epistakse), hirurška hemostaza uz postupke kontrole krvarenja, nadoknada tečnosti i hemodinamska podrška, derivati krvi (koncentrat eritrocita ili sveže zamrznuta plazma, u zavisnosti od pridružene anemije ili koagulopatije) ili trombociti.

Kod životno ugrožavajućeg krvarenja koje se ne može sanirati pomoću mera kao što su transfuzija ili hemostaza, pokazalo se da primena koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC) sa 4 faktora u dozi od 50 i.j./kg poništava efekte edoksabana 30 minuta nakon završetka infuzije.

Može se razmotriti i primena rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, ograničeno je kliničko iskustvo primene ovog preparata kod osoba koje koriste edoksaban.

U slučaju velikih krvarenja, treba razmotriti savetovanje sa stručnjakom za koagulaciju, zavisno od lokalne dostupnosti.

Ne očekuje se da protamin-sulfat i vitamin K utiču na antikoagulantno dejstvo edoksabana.

Nema iskustva sa primenom antifibrinolitika (traneksamične kiseline, aminokaproične kiseline) kod osoba koje koriste edoksaban. Korist od primene sistemskih hemostatika (dezmopresina, aprotinina) nema naučnu

potporu, niti postoje iskustva sa njihovom primenom kod osoba koje koriste edoksaban. Kako se edoksaban u velikoj meri vezuje za proteine plazme, ne očekuje se da bi se mogao ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva, direktni inhibitori faktora Xa

ATC šifra: B01AF03

Mehanizam dejstva

Edoksaban je visoko selektivni, direktni i reverzibilni inhibitor faktora Xa, serin proteaze smeštene u završnom delu zajedničkog puta koagulacione kaskade. Edoksaban inhibira slobodni FXa i njegovu protrombinaznu aktivnost. Inhibicijom FXa u koagulacionoj kaskadi smanjuje se formiranje trombina, produžava vreme zgrušavanja i smanjuje rizik od stvaranja tromba.

Farmakodinamski efekti

Farmakodinamski efekti edoksabana nastupaju brzo, u roku od 1 do 2 sata, što odgovara maksimalnoj izloženosti edoksabanu (C_{max}). Farmakodinamski efekti mereni anti-FXa testom su predvidljivi i u korelaciji sa dozom i koncentracijom edoksabana. Kao rezultat inhibicije FXa, edoksaban takođe produžava vreme zgrušavanja kod testova kao što su PT i aPTT. Promene uočene u ovim testovima zgrušavanja se očekuju pri primeni terapijskih doza; međutim, ove promene su male, podložne velikom stepenu varijabilnosti i nisu od koristi u praćenju antikoagulantnog efekta edoksabana.

Efekti markera koagulacije kod prelaska sa rivaroksabana, dabigatrana ili apiksabana na edoksaban

U kliničkim farmakološkim studijama, zdravi ispitanici primali su rivaroksaban u dozi od 20 mg jednom dnevno, dabigatran u dozi od 150 mg dva puta dnevno ili apiksaban u dozi od 5 mg dva puta dnevno, nakon čega je primenjena pojedinačna doza edoksabana od 60 mg 4. dana. Mereni su efekti na PT i druge biomarkere koagulacije (npr. anti-FXa, aPTT).

Nakon prelaska na edoksaban 4. dana, protrombinsko vreme bilo je jednako onome 3. dana kod rivaroksabana i apiksabana. Za dabigatran je uočena veća aktivnost aPTT nakon primene edoksabana pacijentima koji su ranije lečeni dabigatranom u poređenju sa pacijentima na monoterapiji edoksabanom. Ovo se smatra posledicom prenesenog efekta (engl. *carry-over effect*) terapije dabigatranom, međutim, to nije dovelo do produženja vremena krvarenja.

Na osnovu ovih podataka, prilikom prelaska sa ovih antikoagulansa na edoksaban, prva doza edoksabana može se primeniti u vreme sledeće doze ranije korišćenog antikoagulansa (videti odeljak 4.2).

Klinička efikasnost i bezbednost

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije

Program kliničke studije koja je ispitala primenu edoksabana kod atrijalne fibrilacije osmišljen je tako da pokaže efikasnost i bezbednost dve grupe doza edoksabana u odnosu na varfarin u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod ispitanika sa NVAF i umerenim do visokim rizikom od moždanog udara i sistemskih embolijskih događaja (SED).

U glavnoj studiji ENGAGE AF-TIMI 48 (multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa studija faze 3 vođena događajima, sa dvostrukim placebom i paralelnim grupama), 21105 ispitanika sa srednjim skorom od 2,8 (skala CHADS₂) za kongestivnu srčanu insuficijenciju, hipertenziju, starost ≥ 75 godina, dijabetes melitus, moždani udar, randomizovano je da prima ili edoksaban u dozi od 30 mg jednom dnevno, ili edoksaban u dozi od 60 mg jednom dnevno ili varfarin. Ispitanicima u obe terapijske grupe koje su primale edoksaban, doza leka bila je prepolovljena ukoliko je bio prisutan jedan ili više od sledećih kliničkih faktora: umereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30– 50 mL/min), mala telesna masa (≤ 60 kg) ili istovremena primena određenih inhibitora P-gp (verapamil, hinidin, dronedaron).

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je zbir moždanog udara i SED. Sekundarni parametri praćenja efikasnosti su obuhvatili: zbir moždanog udara, SED i kardiovaskularnog (KV) mortaliteta; veliki neželjeni kardiovaskularni događaj (engl. *major adverse cardiovascular event*, MACE), koji je zbir infarkta miokarda (MI) bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda, SED bez smrtnog ishoda i smrti zbog KV uzroka ili krvarenja; zbir moždanog udara, SED i mortaliteta bilo kojeg uzroka.

Medijana izloženosti ispitivanom leku u grupama na terapiji edoksabanom u dozi od 60 mg i 30 mg iznosila je 2,5 godine. Medijana perioda praćenja u obe terapijske grupe koje su primale edoksaban, u dozi od 60 mg i 30 mg, iznosila je 2,8 godina. Medijana izloženosti izražena kao ispitanik-godina bila je 15471 u grupi lečenoj dozom od 60 mg i 15840 u grupi lečenoj dozom od 30 mg; medijana praćenja izražena kao ispitanik-godina iznosila je 19191 u grupi lečenoj dozom od 60 mg i 19216 u grupi lečenoj dozom od 30 mg.

U grupi na terapiji varfarinom, medijana vremena u terapijskom rasponu (engl. *time in therapeutic range*, TTR) (INR 2,0 do 3,0) iznosila je 68,4%.

Glavna analiza efikasnosti je imala za cilj da pokaže neinferiornost edoksabana u odnosu na varfarin kod prvog moždanog udara ili SED koji su se javili tokom lečenja ili unutar 3 dana od poslednje primljene doze u izmenjenoj populaciji predviđenoj za lečenje (engl. *modified intention-to-treat*, mITT). Edoksaban u dozi od 60 mg bio je neinferioran u odnosu na varfarin prema primarnom parametru praćenja efikasnosti, što je bio moždani udar ili SED (gornja granica intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) odnosa rizika (engl. *hazard ratio*, HR) od 97,5% bila je ispod unapred definisane granice neinferiornosti od 1,38) (tabela 4).

Tabela 4: Moždani udari i SED u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji (mITT, tokom lečenja)

Primarni parametar praćenja	Edoksaban 60 mg (30 mg redukovana doza) (N=7012)	Varfarin (N=7012)
Prvi moždani udar/SED^a		
n	182	232
Stopa događaja (%/god) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-vrednost za neinferiornost ^c	< 0,0001	
Prvi ishemijski moždani udar		
n	135	144
Stopa događaja (%/god) ^b	0,87	0,93
HR (95% CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
Prvi hemoragijski moždani udar		
n	40	76
Stopa događaja (%/god) ^b	0,26	0,49
HR (95% CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
Prvi SED		
n (%/god) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26; 1,50)	

Skraćenice: HR = odnos rizika u poređenju sa varfarinom, CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*), n = broj događaja, mITT = izmenjena populacija predviđena za lečenje, N = broj ispitanika u mITT populaciji, SED = sistemski embolijski događaj, god = godina.

^a Jedan ispitanik može biti prikazan u više redova.

^b Stopa događaja (%/god) izračunata je kao broj događaja/izloženost izražena kao ispitanik-godina.

^c Dvostrana p-vrednost zasniva se na granici neinferiornosti od 1,38.

Tokom celokupnog trajanja studije u ITT populaciji (analiza kojom bi se pokazala superiornost), procenjeno je da su se moždani udar ili SED javili kod 296 ispitanika u grupi lečenoj edoksabanom u dozi od 60 mg (1,57% godišnje) i 337 ispitanika u grupi lečenoj varfarinom (1,80% godišnje). U poređenju sa ispitanicima lečenima varfarinom, HR u grupi lečenoj edoksabanom od 60 mg iznosio je 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07; p = 0,08 za superiornost).

U analizi podgrupa, kod ispitanika u grupi lečenoj dozom od 60 mg, koja je smanjena na 30 mg u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji (zbog telesne mase ≤ 60 kg, umerenog oštećenja funkcije bubrega ili istovremene primene inhibitora P-gp), stopa događaja bila je 2,29% godišnje za primarni parametar praćenja, u poređenju sa stopom događaja od 2,66% godišnje za odgovarajuće ispitanike u grupi lečenoj varfarinom [HR (95% CI): 0,86 (0,66; 1,13)].

Rezultati efikasnosti za unapred definisane glavne podgrupe (uz smanjenje doze prema potrebi), uključujući starost, telesnu masu, pol, stanje funkcije bubrega, prethodni moždani udar ili TIA, dijabetes i primenu inhibitora P-gp, bili su u uglavnom u skladu sa rezultatima za primarnu efikasnost u ukupnoj populaciji ispitivanoj u studiji.

Odnos rizika (edoksaban u dozi od 60 mg u odnosu na varfarin) za primarni parametar praćenja u centrima sa manjim prosečnim vremenom INR-a u terapijskom rasponu (INR TTR) za varfarin, iznosio je 0,73 - 0,80 za najmanja 3 kvartila (INR TTR $\leq 57,7\%$ do $\leq 73,9\%$). U centrima sa najboljom kontrolom terapije varfarinom iznosio je 1,07 (4. kvartil $> 73,9\%$ vrednosti INR-a unutar terapijskog raspona).

Postojala je statistički značajna interakcija efekata edoksabana u poređenju sa varfarinom na glavni ishod studije (moždani udar/SED) i funkciju bubrega (p-vrednost 0,0042; mITT, ukupno trajanje studije).

U tabeli 5 su prikazani ishemijski moždani udari/SED prema kategoriji CrCl-a kod pacijenata sa NVAF u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji. Stopa događaja se smanjuje sa povećanjem CrCl-a u obe terapijske grupe.

Tabela 5: Broj ishemijskih moždanih udara/SED prema kategoriji CrCl u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji, mITT populacija u ukupnoj studiji

Podgrupa prema CrCl (mL/min)	Edoksaban 60 mg (N=7012)			Varfarin (N=7012)			HR (95% CI)
	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/godina)	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/godina)	
≥ 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	--*

Skraćenice: CrCl = klirens kreatinina; N = broj ispitanika u mITT populaciji u ukupnoj studiji; mITT = izmenjena populacija predviđena za lečenje; n = broj pacijenata po podgrupi; HR = odnos rizika u odnosu na varfarin; CI = interval pouzdanosti.

* HR nije izračunat ukoliko je broj događaja bio < 5 u jednoj od terapijskih grupa.

Unutar podgrupa prema funkciji bubrega, rezultati za sekundarne parametre praćenja efikasnosti bili su u skladu sa onima za primarni parametar praćenja.

Ispitivanje superiornosti je sprovedeno za celokupni ITT period studije.

Kod ispitanika u grupi na edoksabanu u dozi od 60 mg je zabeleženo manje moždanih udara i SED nego u grupi lečenoj varfarinom (1,57%, odnosno 1,80% godišnje), uz HR od 0,87 (99% CI: 0,71; 1,07, $p = 0,0807$ za superiornost).

Za unapred definisan zbir parametara praćenja za poređenje grupe na terapiji edoksabanom u dozi od 60 mg sa grupom na varfarinu, HR (99% CI) za moždani udar, SED i KV mortalitet je bio 0,87 (0,76; 0,99), za MACE 0,89 (0,78; 1,00), a za moždani udar, SED i mortalitet bilo kog uzroka 0,90 (0,80; 1,01).

Mortalitet bilo kog uzroka (pripisane smrti) u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji je iznosio 769 (3,99% godišnje) za ispitanike koji su koristili edoksaban u dozi od 60 mg (30 mg smanjena doza) u odnosu na 836 (4,35% godišnje) za varfarin [HR (95% CI): 0,91 (0,83; 1,01)].

Mortalitet bilo kog uzroka (pripisane smrti) u podgrupama prema bubrežnoj funkciji (edoksaban u odnosu na varfarin): CrCl 30 do ≤ 50 mL/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl > 50 do < 80 mL/min [HR (95% CI): 0,87 (0,75; 1,02)]; CrCl ≥ 80 mL/min [HR (95% CI): 1,15 (0,95; 1,40)].

Edoksaban u dozi od 60 mg (30 mg smanjena doza) smanjio je stopu kardiovaskularnog mortaliteta u poređenju sa varfarinom [HR (95% CI): 0,86 (0,77; 0,97)].

Pripisana efikasnost u smanjenju kardiovaskularnog mortaliteta prema podgrupama bubrežne funkcije (edoksaban naspram varfarina): CrCl 30 do $\leq$ 50 mL/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl > 50 do < 80 mL/min [HR (95% CI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCl $\geq$ 80 mL/min [HR (95% CI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Primarni parametar praćenja bezbednosti bilo je ozbiljno krvarenje.

U grupi na terapiji edoksabanom u dozi od 60 mg u odnosu na grupu lečenom varfarinom zabeleženo je značajno smanjenje rizika od ozbiljnog krvarenja (2,75%, odnosno 3,43% godišnje) [HR (95% CI): 0,80 (0,71; 0,91); $p = 0,0009$], intrakranijalnog krvarenja (0,39%, odnosno 0,85% godišnje) [HR (95% CI): 0,47 (0,34; 0,63); $p < 0,0001$] i drugog krvarenja (tabela 6).

Krvarenje sa smrtnim ishodom takođe je bilo značajno smanjeno u grupi lečevoj edoksabanom u dozi od 60 mg u poređenju sa grupom na terapiji varfarinom (0,21%, odnosno 0,38%) [HR (95% CI): 0,55 (0,36; 0,84); $p = 0,0059$ za superiornost], prvenstveno zbog smanjenja intrakranijalnih krvarenja sa smrtnim ishodom [HR (95% CI): 0,58 (0,35; 0,95); $p = 0,0312$].

Tabela 6: Događaji krvarenja u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji – analiza bezbednosti tokom terapije

	Edoksaban 60 mg (30 mg redukovana doza) (N=7012)	Varfarin (N=7012)
Ozbiljno krvarenje		
n	418	524
Stopa događaja (%/god) ^a	2,75	3,43
HR (95% CI)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-vrednost	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
Stopa događaja (%/god) ^a	0,39	0,85
HR (95% CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Krvarenje sa smrtnim ishodom		
n	32	59
Stopa događaja (%/god) ^a	0,21	0,38
HR (95% CI)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM krvarenje		
n	1214	1396
Stopa događaja (%/god) ^a	8,67	10,15
HR (95% CI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Bilo koje potvrđeno krvarenje^c		
n	1865	2114
Stopa događaja (%/god) ^a	14,15	16,40
HR (95% CI)	0,87 (0,82; 0,92)	

Skraćenice: ICH = intrakranijalno krvarenje (engl. *intracranial haemorrhage*) HR = odnos rizika u odnosu na varfarin, CI = interval pouzdanosti, CRNM (engl. *clinically relevant non-major*) = klinički značajna krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna, n = broj ispitanika sa događajima, N = broj ispitanika u populaciji za procenu bezbednosti primene, god = godina.

^a Stopa događaja (%/god) izračunata je kao broj događaja/izloženost izražena kao ispitanik-godina.

^b ICH obuhvata primarni hemoragijski moždani udar, subarahnoidalno krvarenje, epiduralno ili subduralno krvarenje i ishemijski moždani udar sa konverzijom u ozbiljno krvarenje. U broj ICH uključena su sva cerebrovaskularna i ne-intrakranijalna krvarenja prijavljena putem elektronskih formulara za prijavu (engl. *electronic case report forms, eCRF*), koje su potvrdili procenitelji.

^c Bilo koje potvrđeno krvarenje obuhvata krvarenja koja je procenitelj definisao kao klinički vidljiva.

Napomena: Ispitanik može biti uključen u više podkategorija, ukoliko je imao događaj u tim kategorijama. Prvi događaj u svakoj kategoriji je uključen u analizu.

Tabele 7, 8 i 9 pokazuju velika krvarenja, krvarenja sa smrtnim ishodom, odnosno intrakranijalna krvarenja, prema kategoriji CrCl kod pacijenata sa NVAF u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji. Uočeno je smanjenje stope događaja sa povećanjem CrCl u obe terapijske grupe.

Tabela 7. Broj događaja velikih krvarenja prema kategoriji CrCl u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji, analiza bezbednosti tokom terapije^a

Podgrupa prema CrCl (mL/min)	Edoksaban 60 mg (N=7012)			Varfarin (N=7012)			HR (95% CI)
	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/godina)	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/godina)	
≥ 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)

Tabela 8. Broj događaja krvarenja sa smrtnim ishodom prema kategoriji CrCl u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji, analiza bezbednosti tokom terapije^a

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

Tabela 9. Broj događaja intrakranijalnih krvarenja prema kategoriji CrCl u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji, analiza bezbednosti tokom terapije^a

Podgrupa prema CrCl (mL/min)	Edoksaban 60 mg (N=7012)			Varfarin (N=7012)			HR (95% CI)
	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/godina)	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/godina)	
≥ 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	--*

Skraćenice: N = broj ispitanika u mITT populaciji tokom ukupnog trajanja studije; mITT = izmenjena populacija predviđena za lečenje; n = broj pacijenata po podgrupi; HR = odnos rizika u odnosu na varfarin, CI = interval pouzdanosti.

* HR nije izračunat ako je broj događaja bio < 5 u jednoj od terapijskih grupa.

^a Tokom terapije: vreme od prve doze ispitivanog leka do poslednje doze plus 3 dana.

U analizi podgrupa, među ispitanicima koji su primali edoksaban u dozi od 60 mg, koja je u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji smanjena na 30 mg zbog telesne mase ≤ 60 kg, umerenog oštećenja funkcije bubrega ili istovremene primene inhibitora P-gp, kod 104 (3,05% godišnje) ispitanika kojima je doza edoksabana

smanjena na 30 mg i 166 (4,85% godišnje) ispitanika kojima je doza varfarina snižena imalo je događaj ozbiljnog krvarenja [HR (95% CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

U ENGAGE AF-TIMI 48 studiji zabeleženo je značajno poboljšanje ukupnog kliničkog ishoda (prvi moždani udar, SED, ozbiljno krvarenje ili mortalitet bilo kog uzroka, izmenjena populacija predviđena za lečenje [mITT], ukupno trajanje studije) u korist edoksabana, HR (95% CI): 0,89 (0,83; 0,96) $p = 0,0024$, pri poređenju grupe na edoksabanu u dozi od 60 mg i grupe na terapiji varfarinom.

Terapija TDV i PE i prevencija rekurentne TDV i PE (VTE)

Program kliničke studije za VTE je osmišljen da pokaže efikasnost i bezbednost edoksabana u terapiji TDV i PE, kao i u prevenciji rekurentnih TDV i PE.

U glavnoj Hokusai-VTE studiji, 8292 ispitanika je randomizovano da prima početnu terapiju heparinom (enoksaparin ili nefrakcionisani heparin) praćenu edoksabanom u dozi od 60 mg jednom dnevno ili komparatorom. U grupi koja je primala komparator, ispitanici su inicijalno primili heparin istovremeno sa varfarinom, titriranim do ciljnog INR od 2,0 do 3,0, nakon čega su primali samo varfarin. Terapija je trajala 3 do 12 meseci, prema proceni ispitivača, a zavisno od kliničke slike pacijenta.

Većina pacijenata lečenih edoksabanom su bili pripadnici bele rase (69,6%) i Azijati (21,0%), 3,8% su bili pripadnici crne rase, dok je 5,3% kategorisano kao „druga rasa“.

Terapija je trajala najmanje 3 meseca kod 3718 (91,6%) ispitanika koji su primali edoksaban u odnosu na 3727 (91,4%) ispitanika koji su primali varfarin; najmanje 6 meseci kod 3495 (86,1%) ispitanika koji su primali edoksaban naspram 3491 (85,6%) ispitanika koji su primali varfarin; kao i 12 meseci kod 1643 (40,5%) ispitanika na edoksabanu u odnosu na 1659 (40,4%) ispitanika na terapiji varfarinom.

Primarni parametar praćenja efikasnosti je bio recidiv simptomatskog VTE, definisan kao zbir rekurentne simptomatske TDV, simptomatske PE bez smrtnog ishoda i PE sa smrtnim ishodom kod ispitanika tokom 12-mesečnog perioda ispitivanja. Sekundarne mere ishoda efikasnosti obuhvatile su zbir kliničkog ishoda rekurentne VTE i mortaliteta bilo kog uzroka.

Edoksaban u dozi od 30 mg jednom dnevno je korišćen kod ispitanika sa jednim ili više sledećih kliničkih faktora: umereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30 - 50 mL/min); telesna masa ≤ 60 kg; istovremena primena određenih inhibitora P-gp.

U Hokusai-VTE studiji (tabela 10) je edoksaban pokazao neinferiornost u odnosu na varfarin za primarni parametar praćenja efikasnosti, rekurentni VTE, koji se javio kod 130 od 4118 ispitanika (3,2%) u grupi koja je primala edoksaban u odnosu na 146 od 4122 ispitanika (3,5%) u grupi lečenoj varfarinom [HR (95% CI): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ za neinferiornost]. U grupi koja je primala varfarin, medijana TTR (INR od 2,0 do 3,0) je iznosila 65,6%. Kod ispitanika sa kliničkom slikom PE (sa ili bez TDV), 47 (2,8%) ispitanika koji su primali edoksaban i 65 (3,9%) ispitanika na terapiji varfarinom je imalo rekurentni VTE [HR (95% CI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tabela 10: Rezultati efikasnosti u Hokusai-VTE studiji – mITT populacija, ukupno trajanje studije

Primarni parametar praćenja ^a	Edoksaban 60 mg (30 mg redukovana doza) (N=4118)	Varfarin (N=4122)	Edoksaban naspram varfarina HR (95% CI) ^b p-vrednost ^c
Svi ispitanici sa simptomatskim rekurentnim VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) $p < 0,0001$ (neinferiornost)
PE sa ili bez TDV	73 (1,8)	83 (2,0)	
PE sa smrtnim ishodom ili smrt gde se PE ne može isključiti	24 (0,6)	24 (0,6)	
PE bez smrtnog ishoda	49 (1,2)	59 (1,4)	
Samo TDV	57 (1,4)	63 (1,5)	

Skraćenice: CI = interval pouzdanosti; TDV = tromboza dubokih vena; mITT = izmenjena populacija predviđena za lečenje; HR = odnos rizika u poređenju sa varfarinom; n = broj ispitanika sa događajima; N = broj ispitanika u mITT populaciji; PE = plućna embolija; VTE = venski tromboembolijski događaji.

^a Primarni parametar praćenja efikasnosti je procenjen simptomatski rekurentni VTE (tj. zbir ishoda TDV, PE bez smrtnog ishoda i PE sa smrtnim ishodom).

^b HR, dvostrani CI se zasnivaju na Cox-ovom modelu regresije proporcionalnih rizika, uključujući terapiju i sledeće faktore randomizovane stratifikacije kao kovarijable: dijagnoza na prijemu (PE sa TDV ili bez nje; samo TDV), početni faktori rizika (privremeni faktori, svi ostali) i potreba za edoksabanom u dozi od 30 mg/placebom u dozi edoksabana pri randomizaciji (da/ne).

^c p-vrednost odnosi se na unapred definisanu granicu neinferiornosti od 1,5.

Kod 15 (2,1%) ispitanika kojima je doza edoksabana smanjena na 30 mg (pretežno zbog male telesne mase ili bubrežne funkcije) i 22 (3,1%) ispitanika lečenih varfarinom, bio je prisutan rekurentni VTE [HR (95% CI): 0,69 (0,36, 1,34)].

Sekundarni zbirni parametar praćenja, zbir rekurentnog VTE i mortaliteta bilo kog uzroka se javio kod 138 ispitanika (3,4%) u grupi na terapiji edoksabanom i 158 ispitanika (3,9%) u grupi lečevoj varfarinom [HR (95% CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Mortalitet bilo kog uzroka (procenjene smrti) u Hokusai-VTE studiji je bio 136 (3,3%) kod ispitanika koji su primali edoksaban u dozi od 60 mg (30 mg redukovana doza), u poređenju sa 130 (3,2%) za grupu na varfarinu.

U unapred definisanoj analizi podgrupe ispitanika sa PE, prisustvo PE i N-terminalnog prohormona natriuretičnog peptida tipa B (engl. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) ≥ 500 pg/mL je ustanovljeno kod 447 (30,6%) ispitanika na terapiji edoksabanom i 483 (32,2%) ispitanika lečenih varfarinom. Primarni parametar praćenja efikasnosti se javio kod 14 (3,1%) ispitanika na terapiji edoksabanom i 30 (6,2%) ispitanika lečenih varfarinom [HR (95% CI): 0,50 (0,26; 0,94)].

Rezultati efikasnosti u unapred određenim glavnim podgrupama (sa smanjenjem doze po potrebi), uključujući starost, telesnu masu, pol i očuvanost funkcije bubrega, bili su u skladu sa primarnim rezultatima efikasnosti u ukupnoj populaciji u ovoj studiji.

Primarni parametar praćenja bezbednosti bilo je klinički značajno krvarenje (ozbiljno krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije klasifikovano kao ozbiljno).

U tabeli 11 su sažeto prikazani procenjeni događaji krvarenja za analizu bezbednosti koja je obuhvatila period primanja terapije. Uočeno je značajno smanjenje rizika u grupi koja je primala edoksaban u poređenju sa grupom na varfarinu za primarni parametar praćenja bezbednosti, klinički značajno krvarenje, koje predstavlja zbir ozbiljnog krvarenja i klinički značajnog krvarenja koje nije klasifikovano kao ozbiljno (engl. *clinically relevant non-major*, CRNM) krvarenja, a koje se javilo kod 349 od 4118 ispitanika (8,5%) u grupi na terapiji edoksabanom i kod 423 od 4122 ispitanika (10,3%) u grupi lečevoj varfarinom [HR (95% CI): 0,81 (0,71; 0,94); $p = 0,004$ za superiornost].

Tabela 11: Događaji krvarenja u Hokusai-VTE studiji – analiza bezbednosti primene tokom perioda primanja terapije^a

	Edoksaban 60 mg (30 mg redukovana doza) (N=4118)	Varfarin (N=4122)
Klinički značajno krvarenje (ozbiljno i CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95% CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-vrednost	0,004 (za superiornost)	
Ozbiljno krvarenje n		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95% CI)	0,84 (0,59; 1,21)	
ICH sa smrtnim ishodom	0	6 (0,1)
ICH bez smrtnog ishoda	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM krvarenje		
n	298 (7,2)	368 (8,9)

HR (95% CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
Bilo kakvo krvarenje		
n	895 (21,7)	1056 (25,6)
HR (95% CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Skraćenice: ICH = intrakranijalno krvarenje, HR = odnos rizika u poređenju sa varfarinom; CI = interval pouzdanosti; N = broj ispitanika u populaciji za analizu bezbednosti; n = broj događaja; CRNM = klinički značajno krvarenje koje nije klasifikovano kao ozbiljno.

^a Period primanja terapije: vreme od primene prve doze ispitivanog leka do poslednje doze plus 3 dana.

^b Primarni parametar praćenja bezbednosti: klinički značajno krvarenje (zbir ozbiljnog i klinički značajnog krvarenja koje nije klasifikovano kao ozbiljno).

U analizi podgrupa, među ispitanicima kojima je u Hokusai-VTE studiji doza edoksabana smanjena na 30 mg zbog telesne mase ≤ 60 kg, umerenog oštećenja funkcije bubrega ili istovremene primene inhibitora P-gp, 58 (7,9%) ispitanika na terapiji redukovanom dozom edoksabana od 30 mg i 92 (12,8%) ispitanika lečenih varfarinom imalo je događaj ozbiljnog krvarenja ili CRNM krvarenja [HR (95%): 0,62 (0,44; 0,86)].

U Hokusai-VTE studiji, ukupan klinički ishod (rekurentni VTE, ozbiljno krvarenje ili mortalitet bilo kog uzroka; izmenjena populacija predviđena za lečenje [mITT], ukupni period ispitivanja) HR (95% CI) iznosio je 1,00 (0,85; 1,18), kada se edoksaban poredio sa varfarinom.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF i velikim CrCl (CrCl >100 mL/min)

Dvostruko slepa randomizovana studija sa posebnom svrhom (E314) sprovedena je kod 607 pacijenata sa NVAF i velikim CrCl (CrCl > 100 mL/min izračunat prema *Cockcroft-Gault*-ovoj formuli), sa primarnim ciljem procene farmakokinetike/farmakodinamike edoksabana u dozi od 60 mg jednom dnevno u odnosu na dozu od 75 mg jednom dnevno. Pored farmakokinetike/farmakodinamike kao primarnog parametra praćenja, studija je obuhvatila procenu moždanog udara i krvarenja tokom perioda lečenja od 12 meseci, kao kliničkih parametara praćenja.

Primena edoksabana u dozi od 75 mg jednom dnevno u podgrupi ispitanika sa visokim CrCl (> 100 mL/min) dovela je do povećanja izloženosti od ~25% u odnosu na izloženost pri dozi edoksabana od 60 mg jednom dnevno, što se i očekivalo.

Broj ispitanika kod kojih se, prema stručnoj proceni, javio zbirni parametar praćenja efikasnosti, a koji je predstavljao moždani udar/transitorni ishemijski atak (TIA)/sistemski embolijski događaj (SED), bio je ograničen i uključivao je 2 događaja moždanog udara u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 60 mg (0,7%; 95% CI: 0,1% do 2,4%) i 3 događaja moždanog udara u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 75 mg (1%; 95% CI: 0,2% do 2,9%).

Događaji ozbiljnog krvarenja prema stručnoj proceni javili su se kod 2 (0,7%; 95% CI: 0,1% do 2,4%) ispitanika u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 60 mg u poređenju sa 3 (1,0%; 95% CI: 0,2% do 2,9%) ispitanika u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 75 mg. Od 2 ozbiljna krvarenja u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 60 mg, jedno krvarenje bilo je u kritičnom području/organu (intraokularno), dok je drugo krvarenje bilo intramuskularno. Od 3 ozbiljna krvarenja u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 75 mg, 2 krvarenja su bila u kritičnom području/organu (intracerebralno/1 smrtni ishod), a jedno krvarenje je bilo u gornjem delu gastrointestinalnog trakta (životno ugrožavajuće). Takođe, u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 60 mg, bilo je 9 (3%) klinički značajnih krvarenja koja nisu klasifikovana kao ozbiljna (CRNM) i 7 (2,3%) CRNM krvarenja u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 75 mg.

Pored E314 kliničke studije, prospektivna, multinacionalna, multicentrična opservaciona studija nakon stavljanja leka u promet (ETNA-AF) sprovedena je u 10 evropskih zemalja i obuhvatila je 13980 ispitanika. U ovoj populaciji, 1826 ispitanika imalo je CrCl > 100 mL/min i primilo je edoksaban u dozi od 60 mg, u skladu sa kriterijumima doziranja navedenim u Sažetku karakteristika leka. Godišnje stope zbira ishemijskog moždanog udara i sistemske embolije iznosile su 0,39% godišnje, a događaji ozbiljnog krvarenja javljali su se sa učestalošću 0,73% godišnje.

Na osnovu zbirnih podataka iz studija ENGAGE AF, E314 i ETNA-AF, očekuje se da će, kod pacijenata sa NVAF i visokom vrednošću CrCl na terapiji edoksabanom u dozi od 60 mg, godišnja stopa ishemijskog moždanog udara/sistemske embolije biti $\leq 1\%$. Ne očekuje se da će povećanje doze iznad 60 mg kod pacijenata sa NVAF i visokim CrCl (> 100 mL/min) obezbediti bolju zaštitu od moždanog udara, a može biti

povezano sa većim brojem neželjenih dejstava. Stoga, nakon pažljive procene rizika od pojave tromboembolije i krvarenja kod svakog pacijenta, preporučuje se primena edoksabana u dozi od 60 mg jednom dnevno u ovoj grupi pacijenata (videti odeljak 4.4).

Pacijenti koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Sprovedena je multicentrična, prospektivna, randomizovana studija otvorenog dizajna sa slepom procenom parametra praćenja (ENSURE-AF), u kojoj je randomizovano 2199 ispitanika (koji ranije nisu bili lečeni oralnim antikoagulantima i koji su već lečeni) sa NVAF predviđenih za kardioverziju, kako bi se uporedila primena edoksabana u dozi od 60 mg jednom dnevno sa kombinacijom enoksaparin/varfarin radi održavanja terapijskog INR od 2,0 do 3,0 (randomizovani 1:1), srednja vrednost TTR za varfarin iznosila je 70,8%. Ukupno 2149 ispitanika lečeno je edoksabanom (N = 1067) ili kombinacijom enoksaparin/varfarin (N = 1082). Ispitanici u grupi koja je lečena edoksabanom primili su 30 mg jednom dnevno, ako je bio prisutan jedan ili više sledećih kliničkih faktora: umereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30 – 50 mL/min), mala telesna masa (≤ 60 kg) ili istovremena primena određenih inhibitora P-gp. Kod većine ispitanika u grupama koje su primile edoksaban i varfarin, sprovedena je kardioverzija (83,7% i 78,9%) ili je konverzija nastupila spontano (6,6% i 8,6%). Primenjena je kardioverzija vođena TEE-om (unutar 3 dana od početka lečenja) ili konvencionalna kardioverzija (najmanje 21 dan premedikacije). Nakon kardioverzije, ispitanici su zadržani na lečenju 28 dana.

Primarni parametar efikasnosti bio je zbir svih moždanih udara, sistemskih embolijskih događaja (SED), infarkta miokarda (MI) i kardiovaskularnog (CV) mortaliteta. U grupi koja je primala edoksaban (N = 1095), bilo je ukupno 5 (0,5%; 95% CI 0,15% – 1,06%) događaja, dok je u grupi koja je primala varfarin (N = 1104) bilo 11 (1,0%; 95% CI 0,50% – 1,78%) događaja; odnos verovatnoće 0,46 (95% CI 0,12 – 1,43); ITT analiza je sprovedena za ukupni period trajanja studije, koji je u proseku iznosio 66 dana.

Primarni parametar bezbednosti bio je zbir ozbiljnih i CRNM krvarenja. Ukupno 16 (1,5%; 95% CI 0,86% – 2,42%) događaja se javilo kod ispitanika na terapiji edoksabanom (N = 1067) i 11 (1,0%; 95% CI 0,51% – 1,81%) događaja kod onih lečenih varfarinom (N = 1082); odnos verovatnoće 1,48 (95% CI 0,64 – 3,55); analiza bezbednosti odnosila se na period trajanja lečenja.

Ovo ispitivanje pokazalo je male stope ozbiljnog i CRNM krvarenja, kao i tromboembolizma, prilikom kardioverzije u obe terapijske grupe.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost, efikasnost, farmakokinetika i farmakodinamika edoksabana su procenjeni kod pedijatrijskih pacijenata od rođenja do 18 godina starosti sa VTE i srčanim oboljenjima sa rizikom od trombotičkih događaja u dve studije faze 3, Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE (videti odeljak 4.2). Glavna pedijatrijska studija, Hokusai VTE PEDIATRICS, je opisana u nastavku teksta.

Glavna studija (Hokusai VTE PEDIATRICS) je bila randomizovana, multicentrična studija faze 3 otvorenog dizajna sa kontrolnom grupom, sprovedena u cilju procene farmakokinetike i farmakodinamike edoksabana u poređenju sa standardnom (kontrolna grupa) antikoagulantnom terapijom, kod pedijatrijskih pacijenata od rođenja do 18 godina starosti sa potvrđenim venskim tromboembolizmom (VTE).

Primarni parametar praćenja efikasnosti je bio zbir sledećih ishoda: simptomatske rekurentne venske tromboembolijske bolesti, smrti usled VTE i izostanka promena ili povećanje trombotičkog opterećenja tokom prvih 3 meseca (planirano trajanje terapije je bilo 6 do 12 nedelja za pedijatrijske pacijente od rođenja do manje od 6 meseci starosti).

Doze edoksabana ispitane u Hokusai VTE PEDIATRICS studiji su ustanovljene na osnovu uzrasta i telesne mase. Smanjenje doze je preporučeno na osnovu kliničkih faktora, uključujući funkciju bubrega i istovremenu primenu P-gp inhibitora (tabela 12).

Tabela 12. Doze edoksabana ispitane u Hokusai VTE PEDIATRICS studiji

Uzrast u vreme saglasnosti	Telesna masa	Doza (tableta) ^a	Doza (suspenzija) ^a	Smanjenje doze ^b
12 do < 18 godina	≥ 60 kg	60 mg	NA	45 mg
	≥ 30 kg do < 60 kg	45 mg	NA	30 mg
	< 5-og pecentila za uzrast	30 mg	NA	NA

6 do < 12 godina	< 60 kg; doziranje zasnovano na mg/kg	NA	1,2 mg/kg (najviše 45 mg)	0,8 mg/kg (najviše 45 mg)
2 do < 6 godina	Doziranje zasnovano na mg/kg	NA	1,4 mg/kg (najviše 45 mg)	0,7 mg/kg (najviše 24 mg)
6 meseci do < 2 godine	Doziranje zasnovano na mg/kg	NA	1,5 mg/kg (najviše 45 mg)	0,75 mg/kg (najviše 24 mg)
> 28 dana do < 6 meseci	Doziranje zasnovano na mg/kg	NA	0,8 mg/kg (najviše 12 mg)	0,4 mg/kg (najviše 6 mg)
Novorođenče (38 nedelja gestacije) do ≤ 28 dana	Doziranje zasnovano na mg/kg	NA	0,4 mg/kg (najviše 6 mg)	0,4 mg/kg (najviše 6 mg)

NA = nije primenljivo (engl. *not applicable*).

^a Ispitanicima je objašnjeno da uzmu edoksaban (tablete ili granule) oralno jednom dnevno, svaki dan u isto vreme, uz obrok ili nezavisno od njega. Tablete je trebalo progutati cele sa čašom vode.

^b Na osnovu kliničkih faktora, uključujući funkciju bubrega (umereno do teško oštećenje funkcije bubrega sa procenjenom brzinom glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) 10 – 20, 20 – 35, 30 – 50 mL/min/1,73 m² za ispitanike uzrasta > 4 i ≤ 8 nedelja, > 8 nedelja i ≤ 2 godine, > 2 i ≤ 8 12 godina; eGFR 35 – 55 mL/min/1,73 m² za dečake uzrasta > 12 do < 18 godina i eGFR 30 – 50 mL/min/1,73 m² za devojčice uzrasta > 12 do < 18 godina) i istovremenu primenu P-gp inhibitora (npr. ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol).

Ukupno 290 ispitanika je randomizovano u studiji: 147 u grupu na terapiji edoksabanom i 143 u grupu na standardnoj terapiji, od kojih je 286 ispitanika primilo najmanje jednu dozu ispitivanog leka (mITT); 145 ispitanika u grupi na edoksabanu i 141 ispitanik u kontrolnoj grupi. Približno polovina ukupnih ispitanika je bilo muškog pola (52,4%) i većina je bila bele rase (177 [61,9%]). Srednja vrednost telesne mase je iznosila 45,35 kg, a prosečan indeks telesne mase (engl. *body mass index*, BMI) 20,4 kg/m². Ukupno 167 (58,4%) pacijenata je bilo u grupi starosne dobi 12 do < 18 godina, 44 (15,4%) ispitanika u grupi 6 do < 12 godina, 31 (10,8%) ispitanik u grupi 2 do < 6 godina, 28 (9,8%) ispitanika u grupi 6 meseci do < 2 godine i 16 (5,6%) ispitanika u grupi 0 do < 6 meseci. Ukupno 28 (19,3%) dece u grupi na edoksabanu i 31 (22,0%) dete u kontrolnoj grupi je imalo neoplazme u anamnezi. Postojeći događaj u anamnezi je bila TDV sa ili bez PE kod 125 (86,2%) od 145 dece u grupi na edoksabanu i 121 (85,8%) od 141 deteta u kontrolnoj grupi, dok su ostali događaji, 20 (13,8%) u grupi na edoksabanu i 20 (14,2%) u kontrolnoj grupi bile PE bez TDV. Tromboze dubokih vena su najčešće zahvatale donje ekstremitete (50 (34,5%) i 44 (31,2%) slučajeva u grupi na edoksabanu, odnosno kontrolnoj grupi), gornje ekstremitete (22 (15,2%) prema 24 (17,0%)) i cerebralni venski sinus (27(18,6%) prema 21 (14,9%)).

Odnos rizika (HR) za grupu na edoksabanu u poređenju sa standardnom terapijom je iznosio 1,01 (95% CI: 0,59 do 1,72). Gornja granica 95% CI (1,72) je bila iznad unapred definisane granice neinferiornosti od 1,5. Neinferiornost edoksabana u odnosu na standardnu terapiju nije potvrđena (videti tabelu 13).

Tabela 13: Procenjen zbirni primarni ishod efikasnosti – period glavne terapije (set mITT analiza)

	Edoksaban (N=145)	Standardna terapija (N=141)
Ispitanici sa događajima (n,%)	26 (17,9)	31 (22,0)
Simptomatski, rekurentni VTE (n,%)	5 (3,4)	2 (1,4)
PE sa ili bez TDV (n, %)	0	1 (0,7)
PE sa smrtnim ishodom (n,%)	0	0
PE bez smrtnog ishoda (n,%)	0	1 (0,7)
Samo TDV (n,%)	5 (3,4)	1 (0,7)
TDV sa smrtnim ishodom (n,%)	0	0
TDV bez smrtnog ishoda (n,%)	4 (2,8)	0
Neobjašnjena smrt gde se ne može isključiti VTE (n,%)	1 (0,7)	1 (0,7)
Izostanak promena ili povećanje trombotičkog opterećenja na snimku (n,%)	21 (14,5)	29 (20,6)
Odnos rizika ^a	1,01	-
Dvostrani 95% CI za odnos rizika	(0,59; 1,72)	-

Skraćenice: CI = interval pouzdanosti; TDV = Tromboza dubokih vena; mITT = izmenjena populacija predviđena za lečenje; PE = plućna embolija; VTE = venski tromboembolizam.

^aOdnos rizika za edoksaban u poređenju sa standardnom terapijom.

Napomena: procenjen zbirni primarni ishod efikasnosti obuhvata simptomatski, rekurentni VTE, smrt usled VTE, izostanak promena ili povećanje trombotičkog opterećenja na snimku.

Napomena: period glavne terapije se definiše kao period od randomizacije do kontrole u 3. mesecu + 3 dana.

Primarni parametar praćenja bezbednosti je bio zbir događaja ozbiljnog i CRNM krvarenja koji su se javili tokom perioda glavne terapije (3 meseca + 3 dana).

Rezultati bezbednosti su bili slični za edoksaban i kontrolnu grupu na standardnoj terapiji. Ukupno 3 (2,1%) ispitanika u grupi na edoksabanu i 5 (3,5%) ispitanika u kontrolnoj grupi je imalo najmanje 1 potvrđen događaj ozbiljnog ili CRNM krvarenja na terapiji tokom perioda glavne terapije [HR (95% CI): 0,60 (0,139; 2,597).]

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Edoksaban se resorbuje uz maksimalne koncentracije u plazmi unutar 1 - 2 sata nakon oralne primene edoksabana u obliku tableta. Apsolutna bioraspoloživost je približno 62%. Hrana povećava maksimalnu izloženost u različitoj meri, ali ima minimalni uticaj na ukupnu izloženost. Edoksaban je primenjivan sa ili bez hrane u ENGAGE AF-TIMI 48 i Hokusai-VTE studijama, kao i u pedijatrijskim studijama efikasnosti i bezbednosti. Edoksaban je slabo rastvorljiv pri pH vrednostima od 6,0 ili većim. Istovremena primena sa inhibitorima protonske pumpe nije imala značajan uticaj na izloženost edoksabanu.

Distribucija

Raspodela je bifazna. Volumen distribucije iznosi 107 (19,9) L (srednja vrednost (SD)).

In vitro vezivanje za proteine plazme je približno 55%. Nema klinički značajnog nakupljanja edoksabana (odnos nakupljanja 1,14) prilikom doziranja jednom dnevno. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 3 dana.

Biotransformacija

Edoksaban se u plazmi pretežno nalazi u nepromenjenom obliku. Edoksaban se metaboliše hidrolizom (posredovanom karboksilesterazom 1), konjugacijom ili oksidacijom putem CYP3A4/5 (< 10%). Edoksaban ima tri aktivna metabolita. Glavni metabolit (M-4) nastaje hidrolizom, aktivan je i dostiže manje od 10% izloženosti osnovnom molekulu kod zdravih ispitanika. Izloženost drugim metabolitima je manja od 5%. Edoksaban je supstrat efluksnog transportera P-gp, ali nije supstrat transportera za preuzimanje, kao što su polipeptidni transporter organskih anjona OATP1B1 (engl. *organic anion transporter polypeptide*), transporteri organskih anjona OAT1 ili OAT3 (engl. *organic anion transporters*) ili transporter organskih katjona OCT2 (engl. *organic cation transporter*). Njegov aktivni metabolit je supstrat transportera OATP1B1.

Eliminacija

Procenjeno je da je ukupni klirens kod zdravih ispitanika 22 ($\pm$ 3) L/sat; 50% se uklanja putem bubrega (11 L/sat). Približno 35% primenjene doze se uklanja putem bubrega. Ostatak se uklanja metabolizmom i eliminacijom putem žuči/creva. Kod oralne primene, $t_{1/2}$ iznosi 10 do 14 sati.

Linearnost/nelinearnost

Edoksaban pokazuje farmakokinetiku približno proporcionalnu dozi u rasponu doza od 15 mg do 60 mg, kod zdravih ispitanika

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nakon što su u obzir uzeti funkcija bubrega i telesna masa, starost nije imala dodatni klinički značajan efekat na farmakokinetiku edoksabana u populacionoj farmakokinetičkoj analizi u glavnoj studiji faze 3 kod NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Oštećenje funkcije bubrega

Vrednost PIK-a u plazmi kod ispitanika sa blagim ($\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ mL/min}$), umerenim ($\text{CrCL} 30 - 50 \text{ mL/min}$) i teškim ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ali ne na dijalizi) oštećenjem funkcije bubrega bila je povećana za 32%, 74% odnosno 72% u odnosu na ispitanike sa očuvanom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, profil metabolita se menja i aktivni metaboliti se stvaraju u većoj količini.

Između koncentracije edoksabana u plazmi i anti-FXa aktivnosti postoji linearna korelacija, nezavisno od funkcije bubrega.

Ispitanici sa ESRD koji su na peritonealnoj dijalizi imali su 93% veću ukupnu izloženost u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Populaciono farmakokinetičko modelovanje ukazuje da se izloženost približno udvostručuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} 15 - 29 \text{ mL/min}$), u odnosu na pacijenate sa očuvanom funkcijom bubrega.

Tabela 14 u nastavku teksta pokazuje anti-Fxa aktivnost edoksabana, prema kategoriji CrCl za svaku indikaciju.

Tabela 14. Anti-FXa aktivnost edoksabana prema CrCl

Doza edoksabana	CrCL (mL/min)	Anti-Fxa aktivnost edoksabana nakon primene doze (IU/mL) ¹	Anti-Fxa aktivnost edoksabana pre primene doze (IU/mL) ²
Medijana [opseg 2,5 – 97,5%]			
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije: NVAf			
30 mg jednom dnevno	$\geq 30 \text{ do } \leq 50$	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg jednom dnevno *	$> 50 \text{ do } \leq 70$	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	$> 70 \text{ do } \leq 90$	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	$> 90 \text{ do } \leq 110$	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	$> 110 \text{ do } \leq 130$	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]
Terapija TDV i PE, prevencija rekurentne TDV i PE (VTE)			
30 mg jednom dnevno	$\geq 30 \text{ do } \leq 50$	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg jednom dnevno *	$> 50 \text{ do } \leq 70$	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	$> 70 \text{ do } \leq 90$	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	$> 90 \text{ do } \leq 110$	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	$> 110 \text{ do } \leq 130$	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]

* Smanjenje doze na 30 mg zbog male telesne mase $\leq 60 \text{ kg}$ ili istovremene primene određenih inhibitora P-gp.

¹ Nakon primene doze se odnosi na C_{max} (uzorci nakon primene doze su sakupljeni 1 – 3 sata posle primene edoksabana).

² Pre primene doze se odnosi na C_{min} .

Iako terapija edoksabanom ne zahteva rutinsko praćenje, efekat na antikoagulaciju se može proceniti kalibrisanim kvantitativnim anti-FXa testom, koji može biti koristan u izuzetnim situacijama kada informacija o izloženosti edoksabanu može pomoći pri donošenju kliničkih odluka, npr. kod predoziranja i hitnih hirurških intervencija (videti takođe odeljak 4.4).

Četvorosatna hemodijaliza smanjila je ukupnu izloženost edoksabanu za manje od 9%.

Oštećenje funkcije jetre

Pokazalo se da su farmakokinetika i farmakodinamika kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre slične onima kod zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. Edoksaban nije ispitan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Pol

Nakon korekcije u odnosu na telesnu masu, pol nije imao dodatni kliničko značajan efekat na farmakokinetiku edoksabana u populacionoj farmakokinetičkoj analizi u studiji faze 3 kod NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etničko poreklo

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji, maksimalna i ukupna izloženost kod pacijenata azijskog porekla i pacijenata koji nisu azijskog porekla bile su slične.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika edoksabana je ispitana kod 208 pedijatrijskih pacijenata u 3 kliničke studije (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE, i PK/PD studija pojedinačne doze) primenom modela populacione farmakokinetike (PopPK). PopPK analiza je obuhvatila farmakokinetičke podatke 141 pacijenta uključenog u Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE studije. Izloženost edoksabanu kod pedijatrijskih ispitanika je uglavnom bila unutar opsega izloženosti zabeleženog kod odraslih pacijenata, ali je kod adolescenata uzrasta 12 do < 18 godina zabeležena nedovoljna izloženost od 20-30%, u poređenju sa odraslim pacijentima koji su primili edoksaban u dpzi od 60 mg. U Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE studijama, zabeležena geometrijska srednja vrednost minimalne izloženosti edoksabanu kod pedijatrijske populacije je iznosila 7,8 ng/mL kod ispitanika uzrasta 0 do < 6 meseci (N = 9); 8,6 ng/mL kod ispitanika uzrasta 6 meseci do < 2 godine (N = 19); 7,4 ng/mL kod ispitanika uzrasta 2 do < 6 godina (N = 36); 13,7 ng/mL kod ispitanika uzrasta 6 do < 12 godina (N = 38) i 10,8 ng/mL kod ispitanika uzrasta 12 do < 18 godina (N = 39);

Telesna masa

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji kod NVAF, kod pacijenata sa malom medijanom telesne mase (55 kg) C_{max} i PIK su bili povećani za 40%, odnosno 13% u poređenju sa pacijentima sa velikom medijanom telesne mase (84 kg). U kliničkim studijama faze 3 (za indikacije NVAF i VTE), pacijentima sa telesnom masom ≤ 60 kg doza edoksabana je smanjena za 50% i pokazala je sličnu efikasnost uz manje krvarenja u poređenju sa varfarinom.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos(i)

PT, INR, aPTT i anti-FXa linearno koreliraju sa koncentracijama edoksabana kod odraslih osoba. Linearna korelacija je takođe zabeležena između anti-FXa dejstva i koncentracija edoksabana u plazmi kod pedijatrijskih pacijenata od rođenja do 18 godina starosti. Sveukupno, odnos farmakokinetike/farmakodinamike je bio sličan kod pedijatrijskih pacijenata od rođenja do 18 godina starosti i odraslih pacijenata sa VTE. Međutim, varijabilnost u farmakodinamici je proizvela značajne nesigurnosti u proceni ovog odnosa.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala ili fototoksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Reproduktivna toksičnost

U većim dozama. edoksaban je izazvao vaginalno krvarenje kod pacova i kunića, ali nije imao efekat na reproduktivnu sposobnost ženki i mužjaka pacova.

Kod pacova nisu zapaženi efekti na plodnost mužjaka ili ženki.

U reproduktivnim studijama na životinjama, kod kunića je uočena povećana incidenca promena na žučnoj kesi pri dozama od 200 mg/kg, što je približno 65 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD), koja iznosi 60 mg/dan na osnovu ukupne površine tela u mg/m². Povećani postimplantacioni pobačaji su se javljali kod pacova pri dozi od 300 mg/kg/dan (približno 49 puta veće od MRHD), kao i kod kunića pri dozi od 200 mg/kg/dan (približno 65 puta veće od MRHD).

Edoksaban se izlučuje u mleko ženki pacova tokom laktacije.

Procena rizika po okolinu (engl. *environmental risk assessment*, ERA)

Aktivno jedinjenje edoksaban tosilat se zadržava u spoljnoj okolini (za informacije o uklanjanju leka videti odeljak 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Oxaway, 15 mg, film tablete:

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana
Krospovidon (tip A)
Hidroksipropilceluloza
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

Film obloga:

Hipromeloza 2910 (E464)
Talk (E553b)
Makrogol 8000 (E1521)
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Oxaway, 30 mg, film tablete:

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana
Krospovidon (tip A)
Hidroksipropilceluloza
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

Film obloga:

Hipromeloza 2910 (E464)
Talk (E553b)
Makrogol 8000 (E1521)
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Oxaway, 60 mg, film tablete:

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana
Krospovidon (tip A)
Hidroksipropilceluloza
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

Film obloga:

Hipromeloza 2910 (E464)
Talk (E553b)
Makrogol 8000 (E1521)
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Oxaway, 15 mg, film tablete:

2 godine;

Oxaway, 30 mg, film tablete:

Oxaway, 60 mg, film tablete:

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Oxaway, 15 mg, film tablete, 1 x 10:

Unutrašnje pakovanje je transparentni PVC/aluminijski ili aluminijum/aluminijum blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 10 film tableta (ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

Oxaway, 15 mg, film tablete, 1 x (10 x 1):

Unutrašnje pakovanje leka je transparentni PVC/aluminijski ili aluminijum/aluminijum blister deljiv na pojedinačne doze, koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister deljiv na pojedinačne doze sa 10 film tableta (10 x 1 - ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

Oxaway, 30 mg, film tablete, 2 x 14:

Unutrašnje pakovanje je transparentni PVC/aluminijski ili aluminijum/aluminijum blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi dva blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

Oxaway, 30 mg, film tablete, 7 x 14:

Unutrašnje pakovanje je transparentni PVC/aluminijski ili aluminijum/aluminijum blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi sedam blistera sa po 14 film tableta (ukupno 98 film tableta) i Uputstvo za lek.

Oxaway, 60 mg, film tablete, 2 x 14:

Unutrašnje pakovanje je transparentni PVC/aluminijski ili aluminijum/aluminijum blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi dva blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

Oxaway, 60 mg, film tablete, 7 x 14:

Unutrašnje pakovanje je transparentni PVC/aluminijski ili aluminijum/aluminijum blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi sedam blistera sa po 14 film tableta (ukupno 98 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENICA AD BEOGRAD
Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Oxaway, 15 mg, film tablete, 1 x 10: 000461483 2023
Oxaway, 15 mg, film tablete, 1 x (10 x 1): 000461484 2023
Oxaway, 30 mg, film tablete, 2 x 14: 000461485 2023
Oxaway, 30 mg, film tablete, 7 x 14: 000461491 2023
Oxaway, 60 mg, film tablete, 2 x 14: 000461494 2023
Oxaway, 60 mg, film tablete, 7 x 14: 000461497 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 03.06.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2025.