SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Delianda®, 15 mg, film tablete
Delianda®, 30 mg, film tablete
Delianda®, 60 mg, film tablete

INN: edoksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Delianda, 15 mg, film tablete:
Jedna film tableta sadrži približno 42 mg glukoze.
Delianda, 30 mg, film tablete:
Jedna film tableta sadrži približno 84 mg glukoze.
Delianda, 60 mg, film tablete:
Jedna film tableta sadrži približno 168 mg glukoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Delianda, 15 mg, film tablete:
Svetlosmeđkasto-narandžaste, okrugle, bikonveksne, film tablete, sa utisnutom oznakom E1 na jednoj strani tablete, prečnika približno 6 mm.
Delianda, 30 mg, film tablete::
Ružičaste, okrugle, bikonveksne, film tablete, sa utisnutom oznakom E2 na jednoj strani tablete, prečnika približno 8 mm.
Delianda, 60 mg, film tablete:
Smeđkasto-žute, okrugle, bikonveksne, film tablete, sa utisnutom oznakom E3 na jednoj strani tablete, prečnika približno 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Delianda je indikovan 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 u anamnezi ili tranzitorni ishemijski napad (TIA).

Lek Delianda je indikovan za lečenje tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE), kao i u prevenciji ponavljajućih 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.

Lečenje TDV, lečenje PE i prevencija ponavljajućih TDV i PE (VTE)
Preporučena doza je 60 mg edoksabana jednom dnevno, nakon početne primene parenteralnog antikoagulansa tokom najmanje 5 dana (videti odeljak 5.1). Edoksaban se ne sme primenjivati istovremeno sa početnim parenteralnim antikoagulansom.
Trajanje terapije za lečenje TDV i PE (venske tromboembolije, VTE), kao i prevencije ponavljajuće VTE treba da bude prilagođeno svakom pacijentu pojedinačno nakon pažljive procene koristi od lečenja u odnosu na rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4). Kratkotrajna terapija (najmanje 3 meseca) potrebna kod prisustva prolaznih faktora rizika (npr. nedavna hirurška intervencija, trauma, imobilizacija), dok je dugotrajna terapija potrebna kod trajnih faktora rizika ili idiopatske TDV ili PE.

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 pacijenata sa 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 od sledećih kliničkih faktora:		
Oštećenje funkcije bubrega	*umereno ili teško (CrCl 15 – 50 ml/min)*	30 mg edoksabana jednom dnevno
Mala telesna masa	*≤ 60 kg*	
Inhibitori P-gp	*ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol*	

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

Zamena edoksabana drugim lekom i obrnuto
Kontinuirana antikoagulantna terapija je važna kod pacijenata sa NVAF i VTE. Mogu postojati situacije koje zahtevaju promenu antikoagulantne terapije (tabela 2).

Tabela 2: Zamena antikoagulantne terapije kod pacijenata sa NVAF i VTE (TDV i PE)

Prelazak na terapiju edoksabanom		
Prelazak sa terapije lekom	**na terapiju lekom**	**Preporuka**
Antagonisti vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA)	Edoksaban	Prekinite primenu VKA i započnite sa primenom edoksabana kada vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalised ratio*, INR) bude ≤ 2,5.
Oralni antikoagulans koji nije VKA: • Dabigatran • Rivaroksaban • Apiksaban	Edoksaban	Prekinite primenu dabigatrana, rivaroksabana ili apiksabana i započnite sa primenom edoksabana u vreme sledeće doze oralnog antikoagulansa (videti odeljak 5.1).
Parenteralni antikoagulansi	Edoksaban	Ovi lekovi se ne smeju primenjivati istovremeno. Supkutani antikoagulans (tj. niskomolekularni heparin (engl. *low molecular weight heparin*, LMWH), fondaparinuks): Prekinite primenu supkutanog antikoagulansa i započnite sa primenom edoksabana kada bi prema rasporedu bilo vreme za sledeću dozu supkutanog antikoagulansa.
		Intravenski nefrakcionisani heparin (engl. *unfractionated heparin*, UFH): Prekinite primenu infuzije i započnite sa primenom edoksabana nakon 4 sata.
Prelazak sa terapije edoksabana		
Prelazak sa terapije lekom	**na terapiju lekom**	**Preporuka**
Edoksaban	VKA	Postoji mogućnost neodgovarajuće antikoagulacije tokom prelaska sa edoksabana na VKA. Tokom svakog prelaska na neki drugi antikoagulans potrebno je osigurati neprekidnu odgovarajuću antikoagulaciju. Mogućnost oralne primene: Kod pacijenata koji trenutno uzimaju dozu od 60 mg potrebno je primeniti edoksaban u dozi od 30 mg jednom dnevno, zajedno sa odgovarajućom dozom VKA. Kod pacijenata koji trenutno uzimaju dozu od 30 mg (zbog jednog ili više sledećih kliničkih faktora: umereno do teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl 15 - 50 ml/min), mala telesna masa ili primena određenih inhibitora P-gp transportera) potrebno je primeniti edoksaban u dozi od 15 mg jednom dnevno, zajedno sa odgovarajućom dozom VKA. Pacijenti ne smeju uzeti udarnu dozu VKA da bi brzo postigli stabilnu vrednost INR između 2 i 3. Preporučuje se da se uzme u obzir doza održavanja VKA i da li je pacijent prethodno uzimao VKA ili da se primeni odgovarajući režim lečenja sa VKA zavisno od vrednosti INR, u skladu sa lokalnom praksom.

		Nakon što se postigne vrednost INR ≥ 2,0, primenu edoksabana treba prekinuti. Kod većine pacijenata (85%) očekuje se postizanje vrednosti INR ≥ 2,0 u roku od 14 dana od istovremene primene edoksabana i VKA. Nakon 14 dana, preporučuje se prekid primene edoksabana i nastavak titracije doze VKA, kako bi se postigla vrednost INR između 2,0 i 3,0. Tokom prvih 14 dana istovremene primene, preporučuje se određivanje vrednosti INR najmanje 3 puta neposredno pre uzimanja dnevne doze edoksabana, kako bi se minimizovao uticaj edoksabana na merenje vrednosti INR. Istovremeno primenjeni edoksaban i VKA mogu povećati vrednost INR nakon primene doze edoksabana i do 46%. *Mogućnost parenteralne primene:* Potrebno je prekinuti primenu edoksabana i primeniti parenteralni antikoagulans i VKA kada bi prema rasporedu bilo vreme za sledeću dozu edoksabana. Jednom kad se postigne stabilna vrednost INR od ≥ 2,0, primenu parenteralnog antikoagulansa treba prekinuti i nastaviti sa primenom VKA.
Edoksaban	Oralni antikoagulans koji nije VKA	Prekinite primenu edoksabana i započnite sa primenom antikoagulansa koji nije VKA kada bi prema rasporedu bilo vreme za sledeću dozu edoksabana.
Edoksaban	Parenteralni antikoagulansi	Ovi lekovi se ne smeju primenjivati istovremeno. Prekinite primenu edoksabana i započnite sa primenom parenteralnog antikoagulansa kada bi prema rasporedu bilo vreme za sledeću dozu edoksabana.

<u>*Posebne populacije*</u>

Starija populacija
Nije potrebno smanjenje doze (videti odeljak 5.2).

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

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

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

- za koncentraciju kreatinina u mikromol/l:

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

- 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 kada se procenjuje CrCl pacijenta pre i tokom lečenja 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 kontraindikovan 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 (engl. *upper limit of normal*, ULN)) ili ukupnim bilirubinom ≥ 1,5 x ULN bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Iz tog razloga se edoksaban mora primenjivati sa oprezom u ovoj populaciji (videti odeljke 4.4 i 5.2). Pre početka primene edoksabana, potrebno je sprovesti ispitivanje funkcije jetre.

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

Pol
Nije potrebno smanjenje doze (videti odeljak 5.2).

Istovremena primena leka Delianda sa inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)
Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lek Delianda i sledeće inhibitore P-gp: ciklosporin, dronedaron, eritromicin ili ketokonazol, preporučena doza leka Delianda je 30 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.5). Nije potrebno smanjenje doze kod istovremene primene amjodarona, hinidina ili verapamila (videti odeljak 4.5).
Primena leka Delianda sa drugim inhibitorima P-gp, uključujući inhibitore HIV proteaze, nije ispitana.

Pacijenti koji će biti podvrgnuti kardioverziji
Sa primenom leka Delianda može se započeti ili nastaviti kod pacijenata kojima je potrebna kardioverzija. Kada je postupak kardioverzije vođen transezofagealnom ehokardiografijom (engl. *transoesophageal echocardiogram*, TEE) kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni antikoagulansima, lečenje lekom Delianda potrebno je započeti najmanje **2 sata** pre postupka kardioverzije, kako bi se osigurala odgovarajuća antikoagulacija (videti odeljke 5.1 i 5.2). Kardioverziju treba sprovesti unutar 12 sati nakon primenjene doze leka Delianda na dan postupka.
Za sve pacijente koji će biti podvrgnuti postupku kardioverzije: Pre postupka kardioverzije potrebno je potvrditi da je pacijent uzeo lek Delianda kako je propisano. Kod pacijenata koji će biti podvrgnuti postupku kardioverzije, pri odlučivanju o početku i trajanju lečenja treba se rukovoditi ustanovljenim smernicama za antikoagulantno lečenje.

Pedijatrijska populacija
Edoksaban se ne preporučuje za primenu kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina sa potvrđenim događajem VTE (PE i/ili TDV), jer efikasnost nije ustanovljena. Dostupni podaci za pacijente sa VTE opisani su 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).

Ukoliko pacijenti ne mogu progutati celu tabletu, tablete se mogu usitniti i pomešati sa vodom ili kašom od jabuka, i odmah primeniti oralno (videti odeljak 5.2).

Kao druga mogućnost, lek Delianda tablete se mogu usitniti i suspendovati sa malo vode, i odmah primeniti kroz nazogastričnu sondu ili gastričnu sondu, koju je nakon toga potrebno isprati vodom (videti odeljke 5.2 i 6.6). Usitnjene tablete leka Delianda stabilne su u vodi i kaši od jabuka do 4 sata.

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 obilnog 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 varikoziteti jednjaka ili sumnja na njih, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veliki intraspinalni i intracerebralni vaskularni poremećaji.

Nekontrolisana teška hipertenzija.

Istovremeno lečenje bilo kojim drugim antikoagulansom, 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 nefrakcionisani heparin (UFH) daje u dozama potrebnim za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera (videti odeljak 4.5).

Trudnoća i dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Edoksaban u dozi od 15 mg nije indikovan kao monoterapija, jer to može dovesti do smanjene efikasnosti. Ova jačina leka je indikovana samo tokom postupka prevođenja pacijenta sa terapije edoksabanom u dozi od 30 mg na terapiju VKA (pacijenti sa jednim ili više kliničkih faktora za povećanu izloženost, videti tabelu 1), zajedno sa odgovarajućom dozom VKA (videti tabelu 2 u odeljku 4.2).

Rizik od krvarenja

Edoksaban povećava rizik od krvarenja i može uzrokovati ozbiljna, krvarenja, moguće sa smrtnim ishodom. Primena edoksabana, kao i drugih antikoagulanasa, preporučuje se sa oprezom kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja. Primena edoksabana mora se 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 zabeleženi su češće tokom dugotrajnog lečenja edoksabanom u poređenju sa lečenjem sa VKA. Iz tog razloga, osim adekvatnog kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti značajno za otkrivanje okultnog krvarenja, ukoliko se proceni da je to adekvatno.

U nekoliko podgrupa pacijenata, detaljnije opisanih u nastavku, postoji povećan rizik od krvarenja. Te pacijente nakon početka lečenja treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma komplikacija zbog krvarenja i anemije (videti odeljak 4.8). Kod svakog neobjašnjivog smanjenja vrednosti hemoglobina ili krvnog pritiska potrebno je potražiti mesto krvarenja.

Antikoagulacioni efekat edoksabana ne može se pouzdano pratiti pomoću standardnih laboratorijskih analiza. Specifični antidot koji poništava antikoagulantni efekat edoksabana nije dostupan (videti odeljak 4.9).

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

Starije osobe

Istovremena primena edoksabana i acetilsalicilne kiseline (ASK) kod starijih pacijenata mora se sprovoditi sa oprezom zbog potencijalno većeg rizika od krvarenja (videti odeljak 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega
Površina ispod krive (AUC) koncentracije u plazmi ispitanika sa blagim (CrCl > 50 - 80 ml/min), umerenim (CrCl 30–50 ml/min) i teškim (CrCl < 30 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 kod pacijenata na dijalizi, ne preporučuje se primena leka Delianda (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Funkcija bubrega kod pacijenata sa NVAF

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

Kod pacijenata sa NVAF i velikom vrednošću CrCl edoksaban se sme primenjivati samo nakon pažljive procene rizika od tromboembolije i krvarenja kod svakog pojedinačnog pacijenata.

Procena funkcije bubrega: CrCl treba pratiti na početku lečenja kod svih pacijenata, kao i nakon toga kada postoji klinička indikacija (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 (ALT/AST > 2 x ULN) ili ukupnim bilirubinom ≥ 1,5 x ULN bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Iz tog razloga se edoksaban mora primenjivati sa oprezom kod ove populacije (videti odeljke 4.2 i 5.2). Pre početka primene edoksabana, potrebno je provesti ispitivanje funkcije jetre. Povremeno praćenje funkcije jetre preporučuje se kod pacijenata koji su na terapiji edoksabanom duže od 1 godine.

Prekid terapije zbog hirurške i drugih intervencija

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

Prilikom donošenja odluke o odlaganju intervencije u roku od 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, uzimajući u obzir da se antikoagulantni terapijski efekat edoksabana javlja nakon 1-2 sata. Ukoliko se tokom ili nakon hirurške intervencije ne mogu uzimati lekovi za oralnu primenu, potrebno je razmotriti parenteralnu primenu antikoagulansa, a zatim prevesti pacijenta na terapiju edoksabanom 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. Među njima su ASK, inhibitori $P2Y_{12}$ receptora trombocita, drugi antitrombotički lekovi, fibrinolitička terapija, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) i/ili inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. *selective norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) i hronična primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) (videti odeljak 4.5).

Veštački srčani zalisci i umerena do teška mitralna stenoza

Primena edoksabana nije ispitana kod pacijenata sa mehaničkim srčanim zaliscima, kod pacijenata tokom prva 3 meseca nakon implantacije bioprostetičkog srčanog zaliska, sa atrijalnom fibrilacijom ili bez nje ili kod pacijenata sa umerenom do teškom mitralnom stenozom. Iz tog razloga ne preporučuje se primena edoksabana kod ovih pacijenata.

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

Primena edoksabana se ne preporučuje kao druga terapijska opcija za UFH kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili kod kojih se može sprovesti tromboliza ili plućna embolektomija, jer bezbednost i efikasnost primene edoksabana nisu ustanovljene u tim kliničkim situacijama.

Pacijenti sa aktivnim kancerom

Efikasnost i bezbednost primene edoksabana u lečenju i/ili prevenciji VTE kod pacijenata sa aktivnim kancerom nisu ustanovljene.

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Primena direktno delujućih oralnih antikoagulanasa (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući edoksaban, ne preporučuju se kod pacijenata koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnostifikovan im je antifosfolipidni sindrom. Naročito se ne preporučuju kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti-beta 2-glikoprotein-I antitela), kod kojih bi lečenje direktno delujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano sa povećanom stopom ponavljajućih trombotskih događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

Laboratorijski parametri koagulacije

Iako lečenje edoksabanom ne zahteva rutinsko praćenje, uticaj na antikoagulantni efekat može se proceniti kalibriranom kvantitativnom anti-faktor Xa (anti-FXa) analizom, čiji rezultat može pomoći kao informacija u kliničkim odlukama u određenim situacijama, npr. kod predoziranja i hitne hirurške intervencije (videti takođe odeljak 5.2).

Primena edoksabana produžava standardne analize 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, kod primene uobičajene terapijske doze, uočene promene u rezultatima navedenih ispitivanja zgrušavanja su male, u velikoj meri podložne varijabilnosti i nisu korisne u praćenju antikoagulantnog dejstva edoksabana.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Edoksaban se pretežno resorbuje u gornjem delu gastrointestinalnog (GI) trakta. Iz tog razloga lekovi ili bolesti koje povećavaju pražnjenje želuca i motilitet creva mogu smanjiti rastvaranje i resorpciju edoksabana.

Inhibitori P-gp

Edoksaban je supstrat efluksnog transportera P-gp. U farmakokinetičkim (FK) ispitivanjima istovremena primena edoksabana sa inhibitorima P-gp ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom, ketokonazolom, hinidinom ili verapamilom imala je za posledicu povećanu koncentraciju edoksabana u plazmi. Kod istovremene primene edoksabana sa ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom ili ketokonazolom potrebno je smanjiti dozu 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 ispitivana.

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 vrednost AUC edoksabana za 73%, a maksimalnu koncentraciju u serumu (Cmax) za 74%.
- *Dronedaron:* Dronedaron u dozi od 400 mg dva puta dnevno tokom 7 dana sa pojedinačnom istovremeno primenjenom dozom edoksabana od 60 mg 5. dana, povećao je vrednost AUC edoksabana za 85%, a Cmax za 46%.
- *Eritromicin:* Eritromicin u dozi od 500 mg četiri puta dnevno tokom 8 dana sa pojedinačnom istovremeno primenjenom dozom edoksabana od 60 mg 7. dana, povećao je vrednost AUC

edoksabana za 85%, a Cmax za 68%.

- *Ketokonazol*: Ketokonazol u dozi od 400 mg jednom dnevno tokom 7 dana sa pojedinačnom istovremeno primenjenom d ozom edoksabana od 60 mg 4. dana, povećao je vrednost AUC edoksabana za 87%, a Cmax za 89%.

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

- *Hinidin:* Hinidin u dozi od 300 mg jednom dnevno 1. i 4. dana, kao i tri puta na dan 2. i 3. dana sa pojedinačnom istovremeno primenjenom dozom edoksabana od 60 mg 3. dana, povećao je vrednost AUC edoksabana tokom 24 sata za 77%, a Cmax za 85%.
- *Verapamil:* Verapamil u dozi od 240 mg jednom dnevno tokom 11 dana sa pojedinačnom istovremeno primenjenom dozom edoksabana od 60 mg 10. dana, povećao je vrednost AUC i Cmax 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 vrednost AUC za 40% i Cmax za 66%. To se nije smatralo klinički značajnim. U ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 kod pacijenata sa NVAF, rezultati za efikasnost i bezbednost bili su slični kod ispitanika koji su istovremeno primali amjodaron i onih koji ga nisu primali.
- *Klaritromicin:* Klaritromicin (u dozi od 500 mg dva puta dnevno) tokom 10 dana, uz pojedinačnu istovremeno primenjenu dozu edoksabana od 60 mg 9. dana, povećao je AUC vrednost i Cmax edoksabana za približno 53%, odnosno 27%.

Induktori P-gp

Istovremena primena edoksabana sa induktorom P-gp rifampicinom dovela je do smanjenja srednje vrednosti AUC i skraćenog poluvremena eliminacije edoksabana, uz moguće slabljenje njegovih farmakodinamskih dejstava. Istovremena primena edoksabana sa drugim induktorima P-gp-a (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili kantarionom) može dovesti do smanjene koncentracije edoksabana u plazmi. Edoksaban se mora primenjivati sa oprezom kada se istovremeno primenjuju induktori P-gp.

Supstrati P-gp

Digoksin: Edoksaban u dozi od 60 mg jednom dnevno od 1. do 14. dana uz istovremenu primenu višestrukih dnevnih doza digoksina od 0,25 mg dva puta na dan (8. i 9. dana) i 0,25 mg jednom dnevno (od 10. do 14. dana) povećao je Cmax vrednost edoksabana za 17%, bez značajnog uticaja na vrednost AUC ili bubrežni klirens u stanju ravnoteže. Prilikom ispitivanja uticaja edoksabana na farmakokinetiku digoksina, vrednost Cmax digoksina bila je povećana približno za 28%, a AUC za 7%. To se nije smatralo klinički značajnim. Nije potrebno prilagođavanje doze kada se edoksaban primenjuje sa digoksinom.

Antikoagulansi, antitrombotici, lekovi iz grupe NSAIL i SSRI/SNRI

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

ASK: Istovremena primena ASK-a (100 mg ili 325 mg) i edoksabana dovodi do produženja vremena krvarenja u odnosu na vreme kod odvojene primene ta dva leka. Istovremena primena velike doze ASK-a (325 mg) povećala je vrednost Cmax i AUC edoksabana u stanju ravnoteže za 35% odnosno 32%. Istovremena hronična primena velike doze ASK (325 mg) sa edoksabanom se ne preporučuje. Istovremena primena ASK u dozama većim od 100 mg sme se sprovoditi samo pod nadzorom lekara.

Tokom kliničkih ispitivanja bila je dozvoljena istovremena primena ASK (u maloj dozi ≤ 100 mg/dan), drugih antitrombotika i tienopiridina, što je dovelo do približno dvostrukog povećanja obilnih krvarenja u poređenju sa neistovremenom primenom, iako u sličnoj meri u grupama koje su primale edoksaban i varfarin (videti odeljak 4.4). Istovremena primena male doze ASK (≤ 100 mg) nije uticala na maksimalnu ili ukupnu izloženost edoksabanu bilo nakon pojedinačne doze, bilo u stanju ravnoteže. Edoksaban se može primenjivati istovremeno sa malom dozom ASK (≤ 100 mg/dan).

Inhibitori agregacije trombocita: Tokom ispitivanja ENGAGE AF-TIMI 48 bila je dozvoljena istovremena primena monoterapije tienopiridinima (npr. klopidogrelom), što je imalo za posledicu povećano klinički značajno krvarenje, iako je rizik od krvarenja bio manji kod primene edoksabana nego varfarina (videti odeljak 4.4).

Iskustvo sa primenom edoksabana sa dvojnom antitrombocitnom terapijom ili fibrinoliticima vrlo je ograničeno.

NSAIL: Istovremena primena naproksena i edoksabana produžila je vreme krvarenja u odnosu na ono kod odvojene primene ta dva leka. Naproksen nije uticao na vrednosti Cmax i AUC edoksabana. U kliničkim ispitivanjima istovremena primena NSAIL-ova dovela je do povećanja klinički značajnog krvarenja. Hronična primena NSAIL sa edoksabanom se ne preporučuje.

SSRIi/SNRI: Kao i sa drugim antikoagulansima, može postojati mogućnost povećanog rizika od krvarenja kod pacijenata u slučaju istovremene primene sa lekovima iz grupe SSRI ili SNRI zbog njihovog zabeleženog uticaja na trombocite (videti odeljak 4.4).

Uticaj edoksabana na druge lekove
Edoksaban je povećao Cmax vrednost istovremeno primenjenog digoksina za 28%; međutim, nije uticao na njegovu vrednost AUC. Edoksaban nije uticao na Cmax i vrednost AUC hinidina.

Edoksaban je smanjio Cmax i vrednost AUC istovremeno primenjenog verapamila za 14% odnosno 16%.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu
Potrebno je da žene u reproduktivnom dobu izbegavaju trudnoću tokom lečenja edoksabanom.

Trudnoća
Bezbednost i efikasnost primene edoksabana kod trudnica nisu ustanovljene. Ispitivanja sprovedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Zbog moguće reproduktivne toksičnosti, intrinzičkog rizika od krvarenja i dokaza da edoksaban prolazi placentu, lek Delianda je kontraindikovan tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje
Bezbednost i efikasnost primene edoksabana kod dojilja nisu ustanovljene. Podaci iz ispitivanja sprovedenih na životinjama pokazuju da se edoksaban izlučuje u majčino mleko. Iz tog razloga primena leka Delianda kontraindikovana je tokom dojenja (videti odeljak 4.3). Potrebno je doneti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje/suzdržati se od lečenja.

Plodnost
Nisu sprovedena posebna ispitivanja kojima bi se procenili uticaji edoksabana na plodnost kod ljudi. U ispitivanju sprovedenom na pacovima nisu zapaženi nikakvi uticaji na plodnost mužjaka i ženki (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Bezbednosni profil edoksabana temelji se na dva ispitivanja 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 bila su epistaksa (7,7%), hematurija (6,9%) i anemija (5,3%).

Krvarenje se može pojaviti na bilo kom mestu, može biti teško, pa čak imati i smrtni ishod (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava
U tabeli 3 su prikazana neželjena dejstva iz dva ključna ispitivanja faze 3 kod pacijenata sa VTE i NVAF, kombinovano za obe indikacije i neželjena dejstva ustanovljena nakon stavljanja leka u promet. Neželjena dejstva su prikazana prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i učestalosti prema sledećoj konvenciji: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), retko (≥ 1/10000 do < 1/1000), veoma retko (< 1/10000), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 3: Prikaz neželjenih dejstava za pacijente sa 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 (ICH)	Povremeno
Subarahnoidalno krvarenje	Retko
Poremećaji oka	
Konjunktivalno/skleralno krvarenje	Povremeno
Intraokularno krvarenje	Povremeno
Kardiološki poremećaji	
Perikardijalno krvarenje	Retko
Vaskularni poremećaji	
Ostala krvarenja	Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Epistaksa	Često
Hemoptiza	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	
Bol u abdomenu	Često
Krvarenje iz donjeg dela gastrointestinalnog trakta	Često
Krvarenje iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta	Često
Oralno/faringealno krvarenje	Često
Mučnina	Često
Retroperitonealno krvarenje	Retko

Hepatobilijarni poremećaji	
Povećana vrednost bilirubina u krvi	Često
Povećana vrednost gamaglutamil transferaze	Često
Povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi	Povremeno
Povećane vrednosti transaminaza	Povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Krvarenje u meko tkivo kože	Često
Osip	Često
Svrab	Često
Urtikarija	Povremeno
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Intramuskularno krvarenje (bez sindroma odeljka (engl. *compartment syndrome*))	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	
Poremećene vrednosti parametara funkcije jetre	Često
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Krvarenje na mestu hirurške intervencije	Povremeno
Subduralno krvarenje	Retko
Proceduralno krvarenje	Retko

[1] Učestalost prijava zasniva se na ženskoj populaciji u kliničkim ispitivanjima. Vaginalna krvarenja bila su često prijavljena kod žena mlađih od 50 godina, dok su bila povremena kod žena starijih od 50 godina.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Hemoragijska anemija
Zbog načina farmakološkog dejstva, primena edoksabana može biti povezana sa povećanim rizikom od prikrivenog (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 ispitivanjima krvarenje iz sluzokoža (npr. epistaksa, krvarenje u gastrointestinalnom traktu, genitourinarno krvarenje) i anemija zabeleženi su češće tokom dugotrajnog lečenja edoksabanom u poređenju sa lečenjem antagonistima vitamina K. Iz tog razloga, pored odgovarajućeg kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može doprineti otkrivanju okultnog krvarenja, ukoliko se proceni da je prikladno. Rizik od krvarenja može kod određenih grupa pacijenata biti povećan, npr. kod pacijenata sa ozbiljnom nekontrolisanom arterijskom hipertenzijom i/ili kod pacijenata koji istovremeno primaju druge lekove koji utiču na hemostazu (videti odeljak 4.4). Menstrualno krvarenje može biti pojačano i/ili produženo. Komplikacije zbog krvarenja mogu se ispoljiti kao slabost, bledilo, vrtoglavica, glavobolja ili neobjašnjivo oticanje, dispneja i neobjašnjivi šok.
Kod primene edoksabana prijavljene su poznate komplikacije kao sekundarna posledica teškog krvarenja, kao što su sindrom odeljka (engl. *compartment syndrome*), insuficijencija bubrega zbog hipoperfuzije, ili nefropatije povezane sa primenom antikoagulanasa. Iz tog razloga je pri proceni

stanja svakog pacijenta pojedinačno koji uzima antikoagulantnu terapiju potrebno razmotriti mogućnost krvarenja.

Pedijatrijska populacija
Bezbednost primene edoksabana ispitivana je 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 uz rizik od trombotičnih događaja (167 pacijenata, od kojih je 109 lečeno edoksabanom). Ukupno, bezbednosni profil kod dece bio je sličan onom u populaciji odraslih pacijenata (videti tabelu 3). Ukupno je 16,6% pedijatrijskih pacijenata lečenih edoksabanom zbog VTE 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.

Specifični antidot za poništavanje farmakodinamskih dejstava edoksabana nije dostupan. U slučaju predoziranja edoksabanom može se razmotriti rana primena aktivnog uglja, kako bi se smanjila resorpcija. Ova preporuka se bazira na standardnom lečenju predoziranja lekom i podacima koji su dostupni za slična jedinjenja, jer primena aktivnog uglja u cilju smanjenja resorpcije edoksabana nije posebno ispitivana u programu kliničkog ispitivanja edoksabana.

Lečenje krvarenja

Ukoliko se kod pacijenta pojavi krvarenje kao komplikacija upotrebe edoksabana, potrebno je odložiti primenu sledeće doze edoksabana ili po potrebi prekinuti lečenje. Edoksaban ima poluvreme eliminacije od približno 10 do 14 sati (videti odeljak 5.2). Lečenje treba prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno u skladu sa težinom i mestom krvarenja. Po potrebi se može primeniti odgovarajuće simptomatsko lečenje, kao što su mehanička kompresija (npr. kod teške epistakse), hirurška hemostaza uz postupke kontrole krvarenja, nadoknada tekčnosti 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 držati pod kontrolom 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, kliničko iskustvo je ograničeno u pogledu primene ovog preparata kod osoba koje primaju edoksaban.

U slučaju obilnih krvarenja, potrebno je razmotriti savetovanje sa lekarom specijalistom poremećaja koagulaciju, zavisno od lokalne dostupnosti.

Ne očekuje se da protamin sulfat i vitamin K mogu uticati na antikoagulantno dejstvo edoksabana.

Nema iskustva sa primenom antifibrinolitika (traneksamatne kiseline, aminokaproične kiseline) kod osoba koje primaju edoksaban. Korist od primene sistemskih hemostatika (dezmopresina, aprotinina) nema naučnu podlogu, a ne postoje ni iskustva sa njihovom primenom kod osoba koje primaju edoksaban. Budući da se edoksaban u velikom procentu veže za proteine plazme, ne očekuje se da bi se mogao ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva (antikoagulansi); direktni inhibitori faktora Xa

ATC šifra: B01AF03

Mehanizam dejstva

Edoksaban je visoko selektivan, direktan i reverzibilan inhibitor faktora Xa, serinske proteaze smeštene u završnom delu zajedničkog puta koagulacione kaskade. Edoksaban inhibira slobodni faktor Xa i delovanje protrombinaze. Inhibicijom faktora Xa u koagulacionoj kaskadi smanjuje se stvaranje 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 (Cmax). Farmakodinamski efekti mereni anti-faktor Xa metodom su predvidljivi i koreliraju sa dozom i koncentracijom edoksabana. Kao rezultat inhibicije faktora Xa, edoksaban takođe produžava vreme zgrušavanja kod ispitivanja kao što su PV i aPTT. Promene zapažene u ovim ispitivanjima zgrušavanja očekivane su pri terapijskoj dozi; međutim, ove promene su male, podložne velikom stepenu varijabilnosti i nisu korisne u praćenju antikoagulacijskog efekta edoksabana.

Efekti markera koagulacije kod prevođenja sa terapije rivaroksabanom, dabigatranom ili apiksabanom na terapiju edoksabanom
U kliničkim farmakološkim ispitivanjima, 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 sledila pojedinačna doza edoksabana od 60 mg 4. dana. Određivan je efekat na PT i druge biološke markere koagulacije (npr. anti-faktor Xa, aPTT). Nakon prevođenja na terapiju edoksabanom 4. dana, protrombinsko vreme bilo je jednako onome 3. dana kod primene rivaroksabana i apiksabana. Kod primene dabigatrana je bila uočena veća aktivnost aPTT nakon primene edoksabana sa prethodnim lečenjem dabigatranom u poređenju sa onim nakon lečenja samo edoksabanom. To se smatra posledicom prenesenog efekta (engl. *carry-over effect*) lečenja dabigatranom, međutim, to nije dovelo do produženja vremena krvarenja. Na bazi ovih podataka, kod prevođenja sa terapije ovim antikoagulansima na terapiju edoksabanom, sa prvom dozom edoksabana može se započeti u vreme kada bi se prema rasporedu primenjivala sledeća doza prethodnog antikoagulansa (videti odeljak 4.2).

Klinička efikasnost i bezbednost

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije
Klinički program ispitivanja edoksabana kod atrijalne fibrilacije osmišljen je tako da pokaže efikasnost i bezbednost dve grupe doza edoksabana u poređenju sa varfarinom u prevenciji moždanog

udara i sistemske embolije kod ispitanika sa NVAFm i umerenim do visokim rizikom od moždanog udara i sistemskih embolijskih događaja (SED).

U pivotalnom ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 (multicentrično, randomizovano, dvostruko slepo ispitivanje faze 3 vođeno događajima, sa dvostrukim placebom, na uporednim grupama), 21105 ispitanika sa srednjom vrednošću rezultata od 2,8 (skala CHADS2) za kongestivnu srčanu insuficijenciju, hipertenziju, starost ≥ 75 godina, dijabetes melitus, moždani udar, randomizovano je u grupu lečenu edoksabanom u dozi od 30 mg jednom dnevno ili grupu lečenu edoksabanom u dozi od 60 mg jednom dnevno ili varfarinom. Ispitanicima u obe terapijske grupe doza edoksabana 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 bila je kombinacija sastavljena od moždanog udara i SED-a. Sekundarni parametri praćenja efikasnosti uključivali su: kombinaciju sastavljenu od moždanog udara, SED i kardiovaskularnog (KV) mortaliteta; veliki neželjeni kardiovaskularni događaj (engl. *major adverse cardiovascular event*, MACE), koji je kombinacija sastavljena od infarkta miokarda (MI) bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda, SED bez smrtnog ishoda i smrti zbog KV uzroka ili krvarenja; kombinaciju sastavljenu od moždanog udara, SED i mortaliteta bilo kojeg uzroka.

Medijana izloženosti ispitivanom leku u terapijskoj grupi lečenoj edoksabanom u dozi od 60 mg i grupi lečenoj dozom od 30 mg iznosila je 2,5 godine. Medijana perioda praćenja u ispitivanju obe terapijske grupe koje su primale edoksaban, u dozi od 60 mg i u dozi od 30 mg, iznosila je 2,8 godina. Medijana izloženosti izražena kao ispitanik-godina iznosila je 15471 za grupu lečenu dozom od 60 mg i 15840 za grupu lečenu 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 lečenoj varfarinom, medijana vremena u terapijskom rasponu (engl. *time in therapeutic range*, TTR) (INR 2,0 do 3,0) iznosila je 68,4%.

Cilj glavne analize efikasnosti bio je da se pokaže neinferiornost edoksabana u odnosu na varfarin kod prvog moždanog udara ili SED koji je nastao 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 97,5% intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) odnosa rizika (engl. *hazard ratio*, HR) bila je ispod unapred određene margine neinferiornosti od 1,38) (Tabela 4).

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

Primarni parametar praćenja	**Edoksaban 60 mg (doza smanjena na 30 mg) (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 većem broju 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 ispitivanja u ITT populaciji (analiza uključenih pacijenata kojom bi se pokazala superiornost), moždani udar ili SED su, prema proceni, nastali u 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 u dozi 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 kojima je doza smanjena na 30 mg u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 (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 određene glavne podgrupe (uz smanjenje doze prema potrebi), uključujući starost, telesnu masu, pol, stanje funkcije bubrega, prethodni moždani udar ili TIA, dijabetes melitus i primenu inhibitora P-gp bili su u načelu dosledni rezultatima za primarnu efikasnost u celokupnoj populaciji uključenoj u ovom ispitivanju.

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

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

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

Tabela 5: Broj ishemijskih moždanih udara/SED prema kategoriji CrCl-a u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, analiziran u mITT populaciji uključenoj u celokupno ispitivanje

Podgrupa prema CrCl (ml/min)	**Edoksaban 60 mg (N = 7012)**			**Varfarin (N = 7012)**			
	n	**Broj događaja**	**Stopa događaja (%/ godina)**	**n**	**Broj događaja**	**Stopa događaja (%/ godina)**	**HR (95% CI)**
≥ 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 tokom celokupnog trajanja ispitivanja; mITT = izmenjena populacija predviđena za lečenje; n = broj pacijenata po podgrupi; HR = odnos rizika u poređenju sa varfarinom; CI = interval pouzdanosti
*HR nije izračunat ukoliko je broj događaja < 5 u jednoj terapijskoj grupi.

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

Ispitivanje superiornosti sprovedeno je za celokupni ITT period ispitivanja. Moždani udar i SED nastali su kod manjeg broja ispitanika u grupi lečenoj edoksabanom u dozi od 60 mg 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).

Što se tiče unapred određenih kombinacija parametara praćenja za poređenje terapijske grupe lečene edoksabanom u dozi od 60 mg sa grupom na terapiji varfarinom, HR (99% CI) za moždani udar, SED i KV mortalitet je bio 0,87 (0,76; 0,99), za MACE je bio 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 ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 iznosio je 769 (3,99% godišnje) kod ispitanika koji su uzimali edoksaban u dozi od 60 mg (smanjenoj dozi od 30 mg) za razliku od 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 naspram varfarin): CrCl od 30 do ≤ 50 ml/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68; 0,97)]; CrCl od > 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 (smanjenoj dozi od 30 mg) smanjio je stopu kardiovaskularnog mortaliteta u poređenju sa varfarinom [HR (95% CI): 0,86 (0,77; 0,97)]. Podaci pripisane efikasnosti za kardiovaskularni mortalitet u podgrupama prema bubrežnoj funkciji (edoksaban naspram varfarin): CrCl od 30 do ≤ 50 ml/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65; 0,99)]; CrCl od > 50 do < 80 ml/min [HR (95% CI): 0,75 (0,62; 0,90)]; CrCl ≥ 80 ml/min [HR (95% CI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je obilno krvarenje.

U grupi lečenoj edoksabanom u dozi od 60 mg u poređenju sa grupom lečenom varfarinom opaženo je značajno smanjenje rizika od obilnog krvarenja (2,75% odnosno 3,43% godišnje) [HR (95% CI): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], intrakranijalno krvarenje (0,39% odnosno 0,85% godišnje) [HR (95% CI): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] i drugih vrsta krvarenja (tabela 6).

Krvarenje sa smrtnim ishodom takođe je bilo značajno smanjeno u terapijskoj grupi lečenoj edoksabanom u dozi od 60 mg u poređenju sa grupom lečenom 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 ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 – analiza bezbednosti tokom lečenja

	Edoksaban 60 mg (doza smanjena na 30 mg) (N = 7012)	**Varfarin (N = 7012)**
Obilno 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 značajno krvarenje, koje nije klasifikovano kao obilno, 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 uključuje primarni hemoragijski moždani udar, subarahnoidalno krvarenje, epiduralno ili subduralno krvarenje i ishemijski moždani udar sa konverzijom u veliko krvarenje. U broj ICH uključena su sva intrakranijalna krvarenja prijavljena putem elektronskih test lista za procenu (engl. *electronic case report forms*, eCRF) cerebrovaskularnih i ne-intrakranijalnih krvarenja koje su potvrdili procenitelji.

[c] Bilo koje potvrđeno krvarenje' uključuje 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 uključen je u analizu.

Tabele 7, 8 i 9 pokazuju velika krvarenja, krvarenja sa smrtnim ishodom odnosno intrakranijalna krvarenja prema kategoriji CrCl-a kod pacijenata sa NVAF u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48. Stopa događaja smanjuje se sa povećanjem CrCl-a u obe terapijske grupe.

Tabela 7: Broj obilnih krvarenja prema kategoriji CrCl u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezbednosti tokom lečenja[a]

Podgrupa prema CrCl (ml/min)	**Edoksaban 60 mg (N = 7,012)**			**Varfarin (N = 7012)**			
	n	**Broj događaja**	**Stopa događaja (%/ godina)**	**n**	**Broj događaja**	**Stopa događaja (%/ godina)**	**HR (95% CI)**
≥ 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 krvarenja sa smrtnim ishodom prema kategoriji CrCl-a u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezbednosti tokom lečenja[a]

Podgrupa prema CrCl (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7,012)			Varfarin (N = 7012)			
	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/ godina)	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/ godina)	HR (95% CI)
≥ 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 intrakranijalnih krvarenja prema kategoriji CrCl u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, analiza bezbednosti tokom lečenja[a]

Podgrupa prema CrCl (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7012)			Varfarin (N = 7012)			
	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/ godina)	n	Broj događaja	Stopa događaja (%/ godina)	HR (95% CI)
≥ 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 celokupnog trajanja ispitivanja; 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 < 5 u jednoj terapijskoj grupi.

[a] Tokom lečenja: vreme od prve doze ispitivanog leka do poslednje doze plus 3 dana

U analizi podgrupa, od ispitanika u terapijskoj grupi lečenoj dozom od 60 mg kojima je doza smanjena na 30 mg u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 zbog telesne mase ≤ 60 kg, umerenog oštećenja funkcije bubrega ili istovremene primene inhibitora P-gp, njih 104 (3,05% godišnje) kojima je doza edoksabana smanjena na 30 mg i njih 166 (4,85% godišnje) kojima je snižena doza varfarina imalo je događaj obilnog krvarenja [HR (95% CI): 0,63 (0,50; 0,81)].

U ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 postojalo je značajno poboljšanje u neto kliničkom ishodu (prvi moždani udar, SED, obilno krvarenje ili mortalitet bilo kog uzroka, izmenjena populacija predviđena za lečenje [mITT], celokupno trajanje ispitivanja) u korist edoksabana, HR (95% CI): 0,89 (0,83; 0,96) p = 0,0024, kada se terapijska grupa lečena edoksabanom u dozi od 60 mg upoređivala sa grupom lečenom varfarinom.

Lečenje TDV, lečenje PE i prevencija ponavljajućih TDV i PE (VTE)

Klinički program ispitivanja edoksabana u lečenju venske tromboembolije (VTE) bio je osmišljen tako da se pokaže efikasnost i bezbednost edoksabana u lečenju TDV i PE, kao i u prevenciji ponavljajućih

TDV i PE.

U pivotalnom ispitivanju Hokusai-VTE, 8292 ispitanika bilo je randomizirano u grupu koja je primala početnu terapiju heparinom (enoksaparin ili nefrakcionisani heparin (UFH)) a zatim edoksaban u dozi od 60 mg jednom dnevno ili komparator. U grupi koja je primala komparator, ispitanici su primali početnu terapiju heparinom istovremeno sa varfarinom, titriranim do ciljnog INR od 2,0 do 3,0, a nakon toga samo varfarin. Lečenje je trajalo od 3 meseca do najviše 12 meseci, što je određivao ispitivač na osnovu kliničke slike pacijenta.

Pacijenti lečeni edoksabanom većinom su bili pripadnici bele rase (69,6%) i azijati (21,0%), 3,8% bili su pripadnici crne rase, dok je njih 5,3% bilo kategorizirano kao „druge rase“.

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

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je recidiv simptomatskog VTE-a, definisan kao kombinacija sastavljena od recidivirajućeg simptomatskog TDV, simptomatskog PE bez smrtnog ishoda i PE sa smrtnim ishodom kod ispitanika tokom 12-mesečnog perioda ispitivanja. Sekundarne mere ishoda efikasnosti uključile su kombinaciju kliničkog ishoda sastavljenog od recidivirajućeg VTE i mortaliteta bilo kog uzroka.

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

U ispitivanju *Hokusai*-VTE (tabela 10), edoksaban se pokazao neinferiornim u odnosu na varfarin za primarni parametar praćenja efikasnosti, recidivirajući VTE, koji je nastao kod 130 od 4118 ispitanika (3,2%) u grupi lečenoj edoksabanom 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) iznosila je 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 koji su primali varfarin imalo je recidivirajući VTE [HR (95% CI): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tabela 10: Rezultati efikasnosti u ispitivanju Hokusai-VTE – mITT populacija, celokupno trajanje ispitivanja

Primarni parametar praćenja[a]	**Edoksaban 60 mg (doza smanjena na 30 mg) (N = 4118)**	**Varfarin (N = 4122)**	**Edoksaban u odnosu na varfarin HR (95% CI)[b] p-vrednost[c]**
Svi ispitanici sa simptomatskim recidivirajućim VTE[c], n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) p-vrednost < 0,0001 (neinferiornost)
PE sa ili bez TDV	73 (1,8)	83 (2,0)	
PE sa smrtnim ishodom/smrt gde se PE nije mogla 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 odnosu na varfarin; n = broj ispitanika sa događajima; N = broj ispitanika u mITT populaciji; PE = plućna embolija; VTE = venski tromboembolijski događaji.

[a] Primarni parametar praćenja efikasnosti je simptomatski recidivirajući VTE prema proceni (tj. kombinacija ishoda koja uključuje TDV, PE bez smrtnog ishoda i PE sa smrtnim ishodom).
[b] HR, dvostrani CI temelje se na Cox-ovom regresijskom modelu proporcionalnih rizika uključujući lečenje i sledeće faktire randomizovane stratifikacije kao kovarijanse: početna dijagnoza (PE sa TDV ili bez njega; samo TDV), početni faktori rizika (privremeni faktori, svi ostali) i potreba za dozom od 30 mg edoksabana/placeba za edoksaban pri randomizaciji (da/ne).
[c] p-vrednost odnosi se na unapred definisanu granicu neinferiornosti od 1,5.

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

Sekundarni parametar praćenja kombinacije recidivirajućeg VTE-a i mortaliteta bilo kog uzroka nastala je kod 138 ispitanika (3,4%) u grupi lečenoj edoksabanom i 158 ispitanika (3,9%) u grupi lečenoj varfarinom [HR (95% CI): 0,87 (0,70; 1,10)].

Mortalitet bilo kog uzroka (prema stručnoj proceni) u ispitivanju Hokusai-VTE iznosio je 136 (3,3%) kod ispitanika koji su uzimali edoksaban u dozi od 60 mg (dozi smanjenoj na 30 mg) za razliku od 130 (3,2%) za grupu koja je lečena varfarinom.

U unapred određenoj analizi podgrupe ispitanika sa PE, za 447 (30,6%) ispitanika lečenih edoksabanom i 483 (32,2%) ispitanika lečenih varfarinom ustanovljeno je da imaju PE i N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida tipa B (engl. *N-terminal pro–B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) ≥ 500 pikogram/ml. Primarni parametar praćenja efikasnosti pojavila se kod 14 (3,1%) ispitanika lečenih 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 dozom smanjenom po potrebi), uključujući životnu dob, telesnu masu, pol i stanje funkcije bubrega, bili su u skladu sa primarnim rezultatima efikasnosti u ukupnoj populaciji u ovom ispitivanju.

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

Tabela 11 sažeto prikazuje događaje krvarenja prema stručnoj proceni kod svih ispitanika kod kojih se analizirala bezbednost primene u periodu lečenja. Postojalo je značajno smanjenje rizika u grupi koja je primala edoksaban u poređenju sa grupom lečenom varfarinom u primarnom parametru praćenja bezbednosti, klinički značajno krvarenje, koje je kombinacija obilnog krvarenja ili klinički značajnog krvarenja, koje nije klasifikovano kao obilno (engl. *clinically relevant non-major*, CRNM), a koje se pojavilo kod 349 od 4118 ispitanika (8,5%) u grupi lečenoj edoksabanom i kod 423 od 4122 ispitanika (10,3%) u grupi lečenoj varfarinom [HR (95% CI): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 za superiornost].

Tabela 11: Događaji krvarenja u ispitivanju Hokusai-VTE – analiza bezbednosti primene u periodu lečenja[a]

	Edoksaban 60 mg (doza smanjena na 30 mg) (N = 1118)	**Varfarin (N = 4122)**
Klinički značajno krvarenje (obilno 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)	
Obilno 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)	
Sva krvarenja		
n	895 (21,7)	1056 (25,6)
HR (95% CI)	0,82 (0,75; 0,90)	

Skraćenice: ICH = intrakranijalno krvarenje, HR = odnos rizika u odnosu na varfarin; CI = interval pouzdanosti; N = broj ispitanika u populaciji za analizu bezbednosti primene; n = broj događaja; CRNM = klinički značajno krvarenje, koje nije klasifikovano kao obilno.
[a] Period lečenja: vreme od primene prve doze ispitivanog leka do poslednje doze plus 3 dana.
[b] Primarni parametar praćenja bezbednosti: klinički značajno krvarenje (kombinacija obilnog i klinički značajnog krvarenja, koje nije klasifikovano kao obilno).

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

U ispitivanju Hokusai-VTE, za neto klinički ishod (recidivirajući VTE, obilno krvarenje ili mortalitet bilo kog uzroka; izmenjena populacija predviđena za lečenje [mITT], celokupni period ispitivanja) HR (95% CI) bio je 1,00 (0,85; 1,18) kada se edoksaban poredio sa varfarinom.

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF i velikim CrCl (CrCl > 100 ml/min)
Dvostruko slepo randomizovano ispitivanje sa posebnom svrhom (E314) sprovedeno je kod 607 pacijenata sa NVAF i velikim CrCl (CrCl > 100 ml/min merenim prema Cockcroft-Gault-ovoj formuli), a primarni cilj bio je procena farmakokinetike/farmakodinamike edoksabana kada se primjenjuje u dozi od 60 mg jednom dnevno u odnosu na primenu doze od 75 mg jednom dnevno. Pored farmakokinetike/farmakodinamike kao primarnog parametra praćenja, ispitivanje je obuhvatalo procenu moždanog udara i krvarenja tokom perioda lečenja od 12 meseci kao kliničkih parametara praćenja.

Primenom doze edoksabana od 75 mg jednom dnevno u podgrupi ispitanika sa velikim CrCl-om (> 100 ml/min) postignuto je povećanje izloženosti od ~25% u poređenju sa izloženošću pri dozi edoksabana od 60 mg jednom dnevno, kako se očekuje.

Broj ispitanika kod kojih su, prema stručnoj proceni, kao kombinacija parametara praćenja efikasnosti zabeleženi moždani udar/tranzitorni 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 obilnog krvarenja prema stručnoj proceni pojavili 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 obilna krvarenja u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 60 mg, jedno krvarenje bilo je u važnom području/organu (intraokularno), dok je drugo krvarenje bilo intramuskularno. Od 3 obilna krvarenja u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 75 mg, 2 krvarenja su bila u važnom području/organu (intracerebralno / 1 smrtni ishod), a 1 krvarenje bilo je u gornjem delu gastrointestinalnog sistema (životno ugrožavajuće). U grupi koja je primala edoksaban u dozi od 60 mg bilo je takođe 9 (3%) klinički značajnih krvarenja koja nisu klasifikovana kao obilna (CRNM) i 7 (2,3%) CRNM krvarenja u grupi koja je primala edoksaban u dozi od 75 mg.

Pored kliničkog ispitivanja E314, prospektivno, multinacionalno, multicentrično opservacijsko

ispitivanje nakon dobijanja dozvole za lek (ETNA-AF) sprovedeno je u 10 evropskih zemalja i uključilo je 13980 ispitanika. U toj populaciji 1826 ispitanika imalo je CrCl > 100 ml/min i primalo je edoksaban 60 mg u skladu sa kriterijumima doziranja navedenim u Sažetku karakteristika leka. Godišnje stope pojavljivanja kombinacije ishemijskog moždanog udara ili sistemske embolije iznosile su 0,39% godišnje, a događaji velikog krvarenja javljali su se sa udelom 0,73% godišnje.

Na osnovu kompletnih podataka iz ispitivanja ENGAGE AF, E314 i ETNA-AF, očekuje se da će kod pacijenata sa NVAF i velikom vrednošću CrCl-a lečenih edoksabanom u dozi od 60 mg godišnja stopa ishemijskog moždanog udara/sistemske embolije iznositi ≤ 1%. Ne očekuje se da bi povećanje doze iznad 60 mg kod pacijenata sa NVAF i velikim CrCl-om (> 100 ml/min) pružilo bolju zaštitu protiv moždanog udara, a može biti povezano sa većim brojem neželjenih događaja. S obzirom na to, nakon pažljive procene rizika od pojave tromboembolije i krvarenja kod svakog pacijenta, kod tih pacijenata preporučuje se režim primene edoksabana u dozi od 60 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.4).

Pacijenti koji će biti podvrgnuti kardioverziji
Sprovedeno je multicentrično, prospektivno, randomizovano, otvoreno ispitivanje sa slepom procenom parametra praćenja (ENSURE-AF) u kom je randomizovano 2199 ispitanika (oni koji prethodno nisu bili lečeni oralnim antikoagulansima i oni 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 uz varfarin bila je 70,8%. Ukupno 2149 ispitanika lečeno je ili edoksabanom (N = 1067) ili kombinacijom enoksaparin/varfarin (N = 1082). Ispitanici u grupi koja je lečena edoksabanom primali 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 specifičnih inhibitora P-gp. Kod većine ispitanika u grupama koje su primale edoksaban i varfarin bila je sprovedena kardioverzija (83,7% i 78,9%) ili je konverzija nastupila spontano (6,6% i 8,6%). Sprovedena je kardioverzija vođena TEE-om (unutar 3 dana od početka lečenja) ili konvencionalna kardioverzija (uz najmanje 21 dan pre-medikacije). Nakon kardioverzije ispitanici su zadržani na lečenju 28 dana.

Primarni parametar efikasnosti bila je kombinacija ishoda koje su činili svi moždani udari, sistemski embolijski događaji (SED), infarkt miokarda (MI) i kardiovaskularna (CV) smrtnost. U grupi koja je primala edoksaban (N = 1095) pojavilo se ukupno 5 (0,5%; 95% CI 0,15% – 1,06%) događaja, a u grupi koja je primala varfarin (N = 1104) bilo je 11 (1,0%; 95% CI 0,50% – 1,78%) događaja; odnos verovatnoće 0,46 (95% CI 0,12 – 1,43); celokupni period ispitivanja za analizu ITT grupe trajao je prosečno 66 dana.
Primarni parametar bezbednosti bio je kombinacija ishoda koju su činila obilna i klinički značajna krvarenja, koja nisu klasifikovana kao obilna (CRNM) krvarenja. Ukupno 16 (1,5%; 95% CI 0,86% – 2,42%) događaja se pojavilo kod ispitanika lečenih 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 eksploratorno ispitivanje pokazalo je male stope obilnih i CRNM krvarenja kao i tromboembolija kod kardioverzije u obe terapijske grupe.

Pedijatrijska populacija
Bezbednost, efikasnost, farmakokinetika i farmakodinamika edoksabana kod pedijatrijskih ispitanika uzrasta od rođenja do 18 godina sa VTE i srčanim oboljenjima uz rizik od trombotičnih događaja ispitivani su u dve studije faze 3, Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE (videti odeljak 4.2).

Ključna pedijatrijska studija, Hokusai VTE PEDIATRICS, opisana je u nastavku. Ključna studija (Hokusai VTE PEDIATRICS) bila je studija faze 3, otvorenog tipa, randomizovana, multicentrična, kontrolisana, sprovedena u cilju ispitivanja farmakokinetike i farmakodinamike edoksabana i poređenja efikasnosti i bezbednosti primene edoksabana u odnosu na standardnu antikoagulantnu terapiju (kontrolna grupa) kod pedijatrijskih ispitanika uzrasta od rođenja do 18 godina sa potvrđenom venskom tromboembolijom (VTE).

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je zbir sledećih ishoda: simptomatska ponavljajuća venska tromboembolijska bolest, smrt usled VTE i izostanak promene ili povećanje trombotičnog opterećenja tokom prvobitnog tromesečnog perioda (planirano trajanje lečenja bilo je od 6 do 12 nedelja za pedijatrijske pacijente uzrasta od rođenja do manje od 6 meseci).

Doze edoksabana ispitivane u studiji Hokusai VTE PEDIATRICS određene su na osnovu uzrasta i telesne mase. Smanjenje doze preporučeno je u skladu sa kliničkim faktorima, uključujući funkciju bubrega i istovremenu primenu inhibitora P-glikoproteina (tabela 12).

Tabela 12: Doze edoksabana ispitivane u studiji Hokusai VTE PEDIATRICS

Uzrast na dan davanja saglasnosti	**Telesna masa**	Doza (tableta)[a]	Doza (suspenzija)[a]	Smanjenje doze[b]
12 do < 18 godina	≥60 kg	60 mg	NA	45 mg
	≥30 i <60 kg	45 mg	NA	30 mg
	< 5. percentila za uzrast	30 mg	NA	NA
6 do < 12 godina	<60 kg; dozirano na osnovu mg/kg	NA	1,2 mg/kg (najviše 45 mg)	0,8 mg/kg (najviše 45 mg)
2 do < 6 godina	dozirano na osnovu mg/kg	NA	1,4 mg/kg (najviše 45 mg)	0,7 mg/kg (najviše 24 mg)
6 meseci do < 2 godine	dozirano na osnovu mg/kg	NA	1,5 mg/kg (najviše 45 mg)	0,75 mg/kg (najviše 24 mg)
> 28 dana do < 6 meseci	dozirano na osnovu mg/kg	NA	0,8 mg/kg (najviše 12 mg)	0,4 mg/kg (najviše 6 mg)
Novorođenče (38 nedelja gestacije) do ≤ 28 dana	dozirano na osnovu mg/kg	NA	0,4 mg/kg (maksimum 6 mg)	0,4 mg/kg (maksimum 6 mg)

NA = nije primenljivo (engl. *not applicable*);
a Ispitanicima je bilo naloženo da uzimaju edoksaban (tablete ili granule) oralno jednom dnevno, u isto vreme svakog dana, sa ili bez hrane. Tablete su trebalo da se progutaju uz čašu 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 ≤ 12 godina, redom; eGFR 35–55 ml/min/1,73 m² za dečake uzrasta > 12 i < 18 godina; i eGFR 30–50 ml/min/1,73 m² za devojčice uzrasta >12 i <18 godina) i istovremenu primenu inhibitora P-glikoproteina (npr. ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol).

Ukupno 290 ispitanika bilo je randomizovano u studiju: 147 u grupi koja je primala edoksaban i 143 u kontrolnoj grupi sa standardnom terapijom, 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 ukupnog broja ispitanika bila je muškog pola (52,4%), a većina ispitanika koji su primali terapiju bila je bele rase (177 [61,9%] ispitanika). Prosečna telesna masa iznosila je 45,35 kg, a prosečan indeks telesne mase (engl. *body mass index*, BMI) bio je 20,4 kg/m². Ukupno, 167 (58,4%) ispitanika bilo je u kohorti uzrasta od 12 do <18 godina, 44 (15,4%) u kohorti od 6 do < 12 godina, 31 (10,8%) u kohorti od 2 do <6 godina, 28 (9,8%) u kohorti od 6 meseci do < 2 godine, i 16 (5,6%) u kohorti od rođenja do <6 meseci. Ukupno je 28 (19,3%) dece u grupi koja je primala edoksaban i 31 (22,0%) dete u kontrolnoj grupi imalo neoplazme u anamnezi. Postojeći događaj u anamnezi bila je 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 preostali slučajevi, 20 (13,8%) u grupi na edoksabanu i 20 (14,2%) u kontrolnoj grupi, bili PE bez TDV. Tromboza dubokih vena je najčešće bila lokalizovana na donjim ekstremitetima (50 [34,5%] i 44 [31,2%] slučajeva u grupi na edoksabanu i kontrolnoj grupi, redom), gornjim ekstremitetima (22 [15,2%] naspram 24 [17,0%]), i u cerebralnom venskom sinusu (27 [18,6%] naspram 21 [14,9%]).

Odnos rizika za grupu koja je primala edoksaban u odnosu na kontrolnu grupu sa standardnom terapijom iznosio je 1,01 (95% CI: 0,59 do 1,72). Gornja granica 95% intervala poverenja (1,72) premašila je unapred definisanu granicu za neinferiornost od 1,5, te zbog toga neinferiornost edoksabana u odnosu na standardnu terapiju nije potvrđena (videti tabelu 13).

Tabela 13: Procenjeni zbirni primarni ishod efikasnosti – Glavni period lečenja (mITT populacija za analizu)

	Edoksaban (N = 145)	**Standardna terapija (N = 141)**
Ispitanici sa događajima (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Simptomatska ponavljajuća 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
Neobjašnjiva smrt za koju se ne može isključiti VTE (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Izostanak promene ili povećanje trombotičkog opterećenja na osnovu snimanja (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Odnos rizika[a]	1,01	-
Dvostrani 95% CI za odnos rizika	(0,59, 1,72)	-

CI = interval poverenja; TDV = tromboza dubokih vena; mITT = izmenjena populacija predviđena za lečenje; PE = plućna embolija; VTE = venska tromboembolija.
a Odnos rizika edoksabana prema standardnoj terapiji.
Napomena: procenjen zbirni primarni ishod efikasnosti uključuje simptomatske ponavljajuću VTE, smrt usled VTE i izostanak promene ili povećanje trombotičkog opterećenja na osnovu snimanja.
Napomena: Glavni period lečenja definiše se od randomizacije do kontrole u 3. mesecu + 3 dana.

Primarni parametar praćenja bezbednosti bio je zbir događaja obilnog krvarenja i CRNM krvarenja, koja su se dogodila tokom glavnog perioda lečenja (3 meseca + 3 dana).

Rezultati bezbednosti bili su uporedivi između grupe na edoksabanu i kontrolne grupe na standardnom lečenju. Ukupno 3 (2,1%) ispitanika u grupi na edoksabanu i 5 (3,5%) ispitanika u kontrolnoj grupi doživeli su najmanje 1 potvrđeni događaj obilnog i CRNM krvarenja na terapiji tokom glavnog perioda lečenja [HR (95% CI): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

U ispitivanju sprovedenom kod 30 zdravih ispitanika, vrednosti AUC i Cmax za edoksaban u dozi od 60 mg bile su bioekvivalentne pri primeni cele tablete i prilikom primene usitnjene tablete izmešane sa kašom od jabuka i primenjene oralno ili suspendovane u vodi i primenjene kroz nazogastričnu sondu. S obzirom na predvidljiv farmakokinetički profil edoksabana koji je proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti iz ovog ispitivanja verovatno su primenjivi i za manje doze edoksabana.

Distribucija

Raspodela je bifazna. Volumen distribucije je 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) kod doziranja jednom dnevno. Koncentracije u stanju 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 i aktivan je, a izloženost tom metabolitu manja je od 10% izloženosti osnovnom molekulu kod zdravih ispitanika. Izloženost drugim metabolitima manja je 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.

Izlučivanje
Procenjuje se da je ukupni klirens kod zdravih ispitanika 22 (± 3) l/sat; 50% se uklanja putem bubrega (11 l/sat). Renalni klirens iznosi približno 35% primenjene doze. Preostali klirens čine metabolizam eliminacija putem žuči/creva. Kod oralne primene, t½ iznosi od 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
Kada su u obzir uzeti funkcija bubrega i telesna masa, životna dob nije imala dodatni klinički značaj na farmakokinetiku edoksabana u analizi populacione farmakokinetike u pivotalnom ispitivanju faze 3 kod NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Oštećenje funkcije bubrega
Vrednost AUC u plazmi kod ispitanika sa blagim (CrCl > 50 - 80 ml/min), umerenim (CrCL 30 - 50 ml/min) i teškim (CrCl < 30 ml/min ali ne na dijalizi) oštećenjem funkcije bubrega bila je povećana za 32%, 74% odnosno 72% u odnosu na onu kod ispitanika sa očuvanom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega menja se profil metabolita i aktivni metaboliti se stvaraju u većoj količini.
Između koncentracije edoksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti postoji linearna korelacija bez obzira na funkciju bubrega.
Ispitanici sa ESRD koji su na peritonealnoj dijalizi imali su 93% veću ukupnu izloženost u poređenju sa zdravim ispitanicima.
Populaciono farmakokinetičko modelovanje pokazuje da se izloženost skoro pa udvostručuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 15–29 ml/min) u odnosu na onu kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega.

Tabela 14 u nastavku pokazuje anti-faktor Xa aktivnost prema kategoriji CrCl u svakoj indikaciji.

Tabela 14: anti-faktor Xa aktivnost prema CrCl-u

Do Doza edoksabana	**CrCl (ml/min)**	**Anti-faktor Xa aktivnost edoksabana nakon primene doze (i.j./ml)[1]**	**anti-faktor Xa aktivnost edoksabana pre primene doze**

			(i.j./ml)[2]
	Medijana [raspon: 2,5 – 97,5%]		
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: NVAF			
30 mg jednom dnevno	≥ 30 do ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg jednom dvevno*	> 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]
Lečenje TDV-a, lečenje PE-a i prevencija ponavljajućih TDV-a i PE-a (VTE)			
30 mg jednom dnevno	≥ 30 do ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg jednom dnevno*	> 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	2339 [0,10 – 4,92]	0,13 [0,00 – 2,43]

*Smanjenje doze na 30 mg zbog male telesne mase ≤ 60 kg ili određenih istovremeno primenjenih inhibitora P-gp

[1] „Nakon primene doze“ odgovara vrednosti Cmax (uzorci nakon primene doze uzeti su 1 – 3 sata posle primene edoksabana)

[2] „Pre primene doze“ odgovara vrednosti Cmin

Iako lečenje edoksabanom ne zahteva rutinsko praćenje, uticaj na antikoagulaciju može se proceniti kalibrisanom kvantitativnom anti-FXa analizom, koji može biti koristan u izuzetnim situacijama kada poznavanje izloženosti edoksabanu može pomoći kao informacija kod donošenja 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 uporedive sa onima kod zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. Edoksaban nije ispitan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Pol

Kada se u obzir uzela telesna masa, pol nije imao dodatni klinički značajni uticaj na farmakokinetiku edoksabana u analizi populacione farmakokinetike u ispitivanju faze 3 kod NVAF (ENGAGE AF-TIMI 48).

Etničko poreklo
U analizi populacione farmakokinetike u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48, maksimalna i ukupna izloženost kod pacijenata azijskog porekla i pacijenata koji nisu bili azijskog porekla bile su uporedive.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika edoksabana je procenjena kod 208 pedijatrijskih ispitanika kroz 3 kliničke studije (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE i PK/PD studija pojedinačne doze) koristeći model populacijske farmakokinetike (PopPK). PopPK analiza je obuhvatila farmakokinetičke podatke 141 pedijatrijskog ispitanika koji su uključeni u Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE ispitivanja. Izloženost edoksabanu kod pedijatrijskih ispitanika je uglavnom bila unutar opsega izloženosti zabeleženog kod odraslih pacijenata, ali je bilo 20-30% nedovoljne izloženosti kod adolescenta uzrasta 12 do < 18 godina u poređenju sa odraslima koji su primali edoksaban u dozi od 60 mg. U Hokusai VTE PEDIATRICS i ENNOBLE-ATE, zabeležena geometrijska srednja vrednost minimalne izloženosti edoksabanu u pedijatrijskoj populaciji iznosila je 7,8 ng/ml kod ispitanika uzrasta od 0 do < 6 meseci (N = 9), 8,6 ng/ml kod ispitanika uzrasta od 6 meseci do < 2 godine (N = 19), 7,4 ng/ml kod ispitanika uzrasta od 2 do < 6 godina (N = 36), 13,7 ng/ml kod ispitanika uzrasta od 6 do <12 godina (N = 38), i 10,8 ng/ml kod ispitanika uzrasta od 12 do <18 godina starosti (N = 39).

Telesna masa
U analizi populacione farmakokinetike u ispitivanju ENGAGE AF-TIMI 48 kod NVAF, kod pacijenata sa malom medijanom telesnom masom (55 kg) vrednosti Cmax I AUC su bile povećane za 40% odnosno 13% u poređenju sa pacijentima sa velikom medijanom telesne mase (84 kg). U kliničkim ispitivanjima faze 3 (u indikacijama NVAF i VTE), pacijentima sa telesnom masom ≤ 60 kg doza edoksabana bila je smanjena za 50% i imala je sličnu efikasnost, a bilo je i manje krvarenja u poređenju sa varfarinom.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos(i)
Vrednosti PT, INR, aPTT i anti-faktor Xa linearno koreliraju sa koncentracijama edoksabana kod odraslih. Linearna korelacija je takođe primećena između anti-faktor Xa aktivnosti i koncentracija edoksabana u plazmi kod pedijatrijskih pacijenata od rođenja do 18 godina starosti. Sveukupno, odnos farmakokinetike/farmakodinamike bio je sličan između pedijatrijskih pacijenata od rođenja do 18 godina i odraslih pacijenata sa VTE. Međutim, varijabilnost u farmakodinamici je stvorila značajnu neizvesnost u proceni ovog odnosa.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

Reproduktivna toksičnost
Edoksaban je u većim dozama izazvao vaginalno krvarenje kod pacova i kunića, ali nije imao uticaj na reproduktivnu sposobnost ženki i mužjaka pacova.

Kod pacova nisu zapaženi uticaji na plodnost mužjaka ili ženki.

U reproduktivnim ispitivanjima sprovedenom na životinjama, kod kunića se pokazala povećana incidencija promena na žučnoj kesi pri dozi od 200 mg/kg, što je približno 65 puta veća doza od maksimalne preporučene doze za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) od 60 mg/dan preračunato na osnovu ukupne površine tela u mg/m^2. Povećani postimplantacioni pobačaji

zapaženi su kod pacova pri dozi od 300 mg/kg/dan (približno 49 puta većoj od MRHD) kao i kod kunića pri dozi od 200 mg/kg/dan (približno 65 puta većoj od MRHD).

Edoksaban se izlučuje u mleko ženki pacova tokom laktacije.

Procena rizika po okolinu *(engl. environmental risk assessment, ERA)*
Aktivno jedinjenje edoksaban tosilat postojano je u spoljnoj okolini (za informacije o uklanjanju leka videti odeljak 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
Dekstrati (glukoza)*
Skrob, preželatinizovan (iz kukuruza)
Krospovidon
Hidroksipropilceluloza
Magnezijum-stearat (E470b)

Film (obloga) tablete:
Hipromeloza 2910
Talk
Makrogol 8000
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172) – samo za jačinu od 15 mg i 60 mg
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172) – samo za jačinu od 15 mg i 30 mg

*mešavina dekstroza, monohidrata i viših oligosaharida (iz kukuruza)

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.
Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Delianda 15 mg film tablete
U kartonskoj kutiji se nalazi blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 10 film tableta.

Delianda 30 mg i 60 mg film tablete
U kartonskoj kutiji se nalaze 3 blistera (OPA/Al/PVC//Al) sa 10 film tableta.

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

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Delianda, 15 mg, film tablete: 000461970 2023
Delianda, 30 mg, film tablete: 000461971 2023
Delianda, 60 mg, film tablete: 000461972 2023

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

Datum prve dozvole: 07.10.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2026.