

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lixiana 15 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg edoksabana (v obliki edoksabanijevega tozilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Oranžne, okrogle filmsko obložene tablete, premera 6,7 mm, z vtisnjenim napisom "DSC L15".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije

Priporočeni odmerek je 60 mg edoksabana enkrat na dan.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pozabljeni odmerek

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

Zamenjava zdravila Lixiana z drugim zdravilom in obratno

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

Preglednica 2: Zamenjava zdravil

Zamenjava drugega antikoagulantna z zdravilom Lixiana		
Zamenjava zdravila	z zdravilom	Priporočilo
antagonist vitamina K (VKA)	Lixiana	Ukinite VKA in začnite z zdravilom Lixiana, ko bo mednarodno normalizirano razmerje (INR) $\leq 2,5$.
drugi peroralni antikoagulanti, razen VKA <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroksaban • apiksaban 	Lixiana	Ukinite dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban in začnite z zdravilom Lixiana ob času naslednjega odmerka peroralnega antikoagulantna (glejte poglavje 5.1).
parenteralni antikoagulanti	Lixiana	Ta zdravila se ne smejo uporabljati sočasno. Subkutani antikoagulant (n.pr.: heparin z majhno molekularno maso (LMWH), fondaparinuks): ukinite subkutani antikoagulant in začnite dajati zdravilo Lixiana ob času naslednjega načrtovanega odmerka subkutanega antikoagulantna.
		Intravenski nefrakcionirani heparin (INH): Ukinite infuzijo in 4 ure pozneje začnite dajati zdravilo Lixiana.

Zamenjava zdravila Lixiana z drugim antikoagulantom		
Zamenjava zdravila	z zdravilom	Priporočilo
Lixiana	antagonist vitamina K (VKA)	<p>Med prehodom z zdravila Lixiana na VKA obstaja možnost nezadostne antikoagulacije. Med prehajanjem na alternativen antikoagulant morate zagotoviti neprekinjeno zadostno antikoagulacijo.</p> <p><i>Peroralna opcija:</i> bolnikom, ki trenutno prejemajo 60-miligramski odmerek, dajte 30-miligramski odmerek zdravila Lixiana enkrat na dan skupaj z ustreznim odmerkom VKA.</p> <p>Bolnikom, ki trenutno prejemajo 30-miligramski odmerek (zaradi enega ali več naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerna do huda okvara ledvic (CrCL 15 – 50 ml/min), majhna telesna masa ali uporaba z določenimi inhibitorji P-gp), dajte 15-miligramski odmerek zdravila Lixiana enkrat na dan skupaj z ustreznim odmerkom VKA.</p> <p>Bolniki naj ne vzamejo polnitvenega odmerka VKA, da bi takoj dosegli stabilen INR med 2 in 3. Priporočljivo je upoštevati vzdrževalni odmerek VKA, in če je bolnik prej jemal VKA, uporabiti veljavni algoritem zdravljenja z VKA, odvisnega od INR, v skladu z lokalno prakso.</p> <p>Ko se doseže stabilen $INR \geq 2,0$, zdravilo Lixiana ukinite. Večina bolnikov (85 %) bi morala biti sposobna doseči $INR \geq 2,0$ v 14 dneh sočasnega zdravljenja z zdravilom Lixiana in VKA. Po 14 dneh je priporočljivo zdravilo Lixiana ukiniti in še naprej titrirati VKA, da se doseže INR med 2 in 3.</p> <p>Prvih 14 dni sočasnega zdravljenja je priporočljivo meriti INR vsaj trikrat tik pred jemanjem dnevnega odmerka zdravila Lixiana, da se vpliv zdravila Lixiana na meritve INR kolikor mogoče zmanjša. Sočasno dajanje zdravila Lixiana in VKA lahko zveča INR po odmerku zdravila Lixiana za do 46 %.</p> <p><i>Parenteralna opcija:</i> ukinite zdravilo Lixiana in bolniku dajte parenteralni antikoagulant in VKA ob času naslednjega načrtovanega odmerka zdravila Lixiana. Ko se doseže stabilen $INR \geq 2,0$, parenteralni antikoagulant ukinite in nadaljujte z VKA.</p>
Lixiana	peroralni antikoagulanti, razen VKA	Ukinite zdravilo Lixiana in začnite z antikoagulantom, ki ni VKA, ob času naslednjega načrtovanega odmerka zdravila Lixiana.
Lixiana	parenteralni antikoagulanti	Teh zdravil ne smete uporabljati sočasno. Ukinite zdravilo Lixiana in začnite s parenteralnim antikoagulantom ob času naslednjega načrtovanega odmerka zdravila Lixiana.

Posebne populacije

Ocena delovanja ledvic:

- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lixiana je treba pri vseh bolnikih oceniti delovanje ledvic prek izračuna očistka kreatinina (CrCL), da izločite bolnike z boleznijo ledvic v končnem stadiju (t. j. CrCL < 15 ml/min) in da uporabite pravi odmerek zdravila Lixiana pri bolnikih s CrCL 15 - 50 ml/min (30 mg enkrat na dan) in pri bolnikih s CrCL > 50 ml/min (60 mg enkrat na dan), ter takrat, ko se odločate glede uporabe zdravila Lixiana pri bolnikih z zvišanim očistkom kreatinina (glejte poglavje 4.4).
- Delovanje ledvic je treba oceniti tudi, če se med zdravljenjem pojavi sum na spremembo v delovanju ledvic (npr. hipovolemija, dehidracija in sočasna uporaba določenih zdravil).

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

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

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

- Za kreatinin v mg/dl:

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

Ta metoda je priporočena pri ocenjevanju CrCL bolnikov pred zdravljenjem z zdravilom Lixiana in med njim.

Okvara ledvic

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

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

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

Okvara jeter

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

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

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

Bolnike z zvišanimi jetrnimi encimi (ALT/AST >2 x ULN; ULN=upper level of normal – zgornja meja normalnih vrednosti) ali celotnim bilirubinom $\geq 1,5$ x ULN so izključili iz kliničnih preskušanj. Zato je treba zdravilo Lixiana pri tej skupini bolnikov previdno uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pred uvajanjem zdravila Lixiana je treba opraviti testiranje funkcije jeter.

Telesna masa

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

Starejši

Nikakršno zmanjševanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Spol

Nikakršno zmanjševanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

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

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravilo Lixiana in naslednje inhibitorje P-gp: ciklosporin, dronedaron, eritromicin ali ketokonazol, je priporočeni odmerek 30 mg zdravila Lixiana enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi amiodarona, kinidina ali verapamila ni potrebno nikakršno zmanjševanje odmerka (glejte poglavje 4.5).

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lixiana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija

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

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

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Klinično pomembna aktivna krvavitev.
- Bolezen jeter, ki je povezana z motnjami strjevanja krvi in s klinično pomembnim tveganjem za krvavitve.
- Poškodbe ali stanja, za katere se meni, da predstavljajo pomembno tveganje za velike krvavitve. To lahko vključuje aktivno ali nedavno razjedo v prebavilih, prisotno maligno neoplazmo z visokim tveganjem za krvavitve, nedavno poškodbo možganov ali hrbtenice, nedavni kirurški poseg na možganih, hrbtenici ali očeh, nedavno intrakranialno krvavitev, varice požiralnika ali sum nanje, arteriovenske nepravilnosti, žilne anevrizme ali velike intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti.
- Neobvladana težka hipertenzija.
- Sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom, npr. nefrakcioniranim heparinom, nizkomolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin in drugi), derivati heparina (fondaparinuks in drugi), peroralnimi antikoagulantmi (varfarin, dabigatran eteksilat, rivaroksaban, apiksaban in drugi) razen v posebnih primerih zamenjave peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja (glejte poglavje 4.2) ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra (glejte poglavje 4.5).

- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Nevarnost krvavitve

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

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

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

Antikoagulantnega delovanja edoksabana ni mogoče zanesljivo spremljati s standardnimi laboratorijskimi testi.

Specifičnega sredstva, ki bi nevtraliziralo antikoagulantni učinek edoksabana, nimamo na voljo (glejte poglavje 4.9).

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

Starejši

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

Okvara ledvic

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

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

Delovanje ledvic pri NVAF

Pri edoksabanu so v primerjavi z dobro vodenim zdravljenjem z varfarinom opazili trend v smeri zmanjševanja učinkovitosti ob zviševanju očistka kreatinina (glejte poglavje 5.1). Zato se pri bolnikih z NVAF in visokim očistkom kreatinina sme uporabljati edoksaban le po skrbni individualni presoji tveganja za trombembolijo in krvavitev.

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

Okvara jeter

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

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

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

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

Ukinitev zaradi operacije in drugih posegov

Če morate antikoagulacijo prekiniti, da se zmanjša nevarnost krvavitve pri kirurških ali drugih postopkih, zdravilo Lixiana ukinite, takoj ko je to mogoče, po možnosti pa vsaj 24 ur pred postopkom.

Pri odločanju, ali naj se poseg odloži na čas, ko bo minilo 24 ur od zadnjega odmerka zdravila Lixiana, je treba pretehtati zvečanje tveganja za krvavitve in nujnost posega. Po kirurških ali drugih postopkih je treba zdravilo Lixiana ponovno uvesti takoj, ko se vzpostavi zadostna hemostaza, pri čemer upoštevajte, da je čas do nastopa antikoagulantnega terapevtskega učinka edoksabana 1 - 2 uri. Če bolnik med kirurškim posegom ali po njem ne more jemati peroralnih zdravil, pride v poštev uporaba parenteralnega antikoagulantna, nato pa prehod na zdravilo Lixiana enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Antikoagulanti, antiagregacijska zdravila in trombolitiki

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na hemostazo, lahko zveča nevarnost krvavitve. Ta zdravila vključujejo acetilsalicilno kislino (ASA), inhibitorje trombocitov P2Y₁₂, druga antitrombotična sredstva, fibrinolitično terapijo in kronična nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (glejte poglavje 4.5).

Umetne srčne zaklopke in zmerna do težka mitralna stenoza

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

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

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

Bolniki z aktivnim rakom

Učinkovitosti in varnosti edoksabana v zdravljenju in/ali preprečevanju VTE pri bolnikih z aktivnim rakom niso ugotovili.

Laboratorijski koagulacijski parametri

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Inhibitorji P-gp

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

Uporabe edoksabana z drugimi inhibitorji P-gp, tudi z inhibitorji proteaze HIV, niso proučevali.

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

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

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

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

Spodbujevalci P-gp

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

Substrati P-gp

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

Antikoagulanti, antitrombocitna sredstva in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Antikoagulanti: sočasna uporaba edoksabana z drugimi antikoagulanti je kontraindicirana zaradi zvečane nevarnosti krvavitve (glejte poglavje 4.3).

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

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

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

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

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

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

Vpliv edoksabana na druga zdravila

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Lixiana nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost edoksabana so ovrednotili v dveh študijah 3. faze, v kateri je bilo vključenih 21.105 bolnikov z NVAF (študija ENGAGE AF-TIMI 48) in 8.292 bolnikov z VTE (GVT in PE) (študija Hokusai-VTE).

Povprečna izpostavljenost edoksabanu 60 mg (vključno z zmanjšanim odmerkom 30 mg) je bila 2,5 leta pri 7.012 bolnikih v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 in 251 dni pri 4.118 bolnikih v študiji Hokusai-VTE.

Neželene učinke je opazilo 2.256 (32,2 %) bolnikov, zdravljenih z edoksabanom 60 mg (zmanjšani odmerki 30 mg) v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 in 1.249 (30,3 %) v študiji Hokusai-VTE.

V obeh študijah so najpogostejši neželeni učinki v zvezi s krvavitvami z edoksabanom 60 mg po strokovni presoji vključevali krvavitve v mehkih tkivih kože (do 5,9 %) in epistakso (do 4,7 %), medtem ko je bila vaginalna krvavitev (9,0 %) najpogostejši s krvavitvijo povezan neželeni učinek samo v študiji Hokusai-VTE.

Krvavitev se lahko pojavi kjerkoli in je lahko težka in celo smrtna (glejte poglavje 4.4).

Drugi pogosti neželeni učinki pri edoksabanu so bili anemija, izpuščaji in nenormalni testi delovanja jeter.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 3 navaja seznam neželenih učinkov iz dveh ključnih študij 3. faze pri bolnikih z VTE (GVT in PE) (študija Hokusai-VTE) in AF (študija ENGAGE AF-TIMI 48), združenih za obe indikaciji. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti z uporabo naslednjega dogovora:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov za NVAF in VTE

Organski sistem	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija	pogosti
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost	občasni
anafilaktična reakcija	redki
alergijski edem	redki
Bolezni živčevja	
omotica	pogosti
glavobol	pogosti
intrakranialna krvavitev (ICH)	občasni
subarahnoidna krvavitev	redki
Očesne bolezni	
krvavitev v veznici/beločnici	občasni
znotrajočesna krvavitev	občasni

Organski sistem	Pogostnost
Srčne bolezni	
perikardna krvavitev	redki
Žilne bolezni	
druge krvavitve	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Epistaksa	pogosti
hemoptiza	občasni
Bolezni prebavil	
bolečine v trebuhu	pogosti
krvavitve v spodnjih prebavilih	pogosti
krvavitve v zgornjih prebavilih	pogosti
krvavitev v usta/žrelo	pogosti
Navzea	pogosti
retroperitonealna krvavitev	redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zvišan bilirubin v krvi	pogosti
zvišana gama-glutamyl transferaza	pogosti
zvišana alkalna fosfataza v krvi	občasni
zvišane transaminaze	občasni
zvišana aspartat aminotransferaza	občasni
Bolezni kože in podkožja	
kožna krvavitev v mehkem tkivu	pogosti
Izpuščaj	pogosti
Pruritus	pogosti
urtikarija	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
intramuskularna krvavitev (brez utesnitvenega sindroma)	redki
znotraj sklepna krvavitev	redki
Bolezni sečil	
makroskopska hematurija/uretralna krvavitev	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	
vaginalna krvavitev ¹	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
krvavitev na mestu vboda	pogosti
Preiskave	
abnormalni testi delovanja jeter	pogosti

Organski sistem	Pogostnost
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
krvavitev na mestu operacije	občasni
subduralna krvavitev	redki
krvavitev pri posegu	redki

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

Opis izbranih neželenih učinkov

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

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

Ukrepi pri krvavitvah

Če se pri bolniku, ki prejema edoksaban, pojavi krvavitev, je treba naslednji odmerek edoksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas edoksabana je približno 10 do 14 ur (glejte poglavje 5.2). Ukrepi pri krvavitvah morajo biti prilagojeni posamezniku glede na resnost in mesto krvavitve. Po potrebi se lahko uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje, kot je mehanska kompresija (n.pr. v primeru hude epistakse), kirurška hemostaza s postopki za nadzor krvavitev,

nadomeščanje tekočine in hemodinamska podpora, dajanje krvnih pripravkov (koncentrirani eritrociti ali sveža zamrznjena plazma, odvisno od prisotnosti anemije ali koagulopatije) ali trombocitov.

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antitrombotiki, oznaka ATC: B01AF03.

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

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

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

V kliničnofarmakoloških študijah so zdravi preiskovanci prejemali rivaroksaban 20 mg enkrat na dan, dabigatran 150 mg dvakrat na dan ali apiksaban 5 mg dvakrat na dan, ki mu je 4. dne sledil enkraten odmerek edoksabana 60 mg. Merili so vpliv na protrombinski čas (PT) in druge koagulacijske biomarkerje (n.pr. anti-FXa, aPTT). Po prehodu na edoksaban 4. dne je bil PT enak kot 3. dne pri rivaroksabanu in apiksabanu. Pri dabigatranu so opazili večjo aktivnost aPTT po uporabi edoksabana s predhodnim zdravljenjem z dabigatranom kot po zdravljenju samo z edoksabanom. Menijo, da je tako zaradi učinka "carry-over" zdravljenja z dabigatranom, vendar to ni podaljšalo časa krvavitve. Kadar bolnik prehaja s teh antikoagulantov na edoksaban, na podlagi teh podatkov lahko damo prvi odmerek edoksabana ob času naslednjega načrtovanega odmerka prejšnjega antikoagulanta (glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih embolij

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

V ključni študiji ENGAGE AF-TIMI 48 (s številom dogodkov omejena, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa dvojno prikrita študija 3. faze s paralelnimi skupinami) je bilo 21.105 preiskovancev s povprečnim rezultatom CHADS₂ 2,8, randomiziranih bodisi na skupino s terapijo z edoksabanom 30 mg enkrat na dan, bodisi na skupino s terapijo z edoksabanom 60 mg enkrat na dan bodisi z varfarinom. Preiskovancem v obeh skupinah zdravljenja z edoksabanom so odmerek prepolovili, če je bil prisoten eden ali več od naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerne okvara ledvic (CrCL 30 – 50 ml/min), majhna telesna masa (≤ 60 kg) ali sočasna uporaba specifičnih inhibitorjev P-gp (verapamil, kinidin, dronedaron).

Primarni kriterij učinkovitosti je bil sestavljen iz dogodkov možganske kapi in SEE. Sekundarni kriteriji učinkovitosti so vključevali: kombinacijo možganske kapi, SEE in kardiovaskularne (KV) smrtnosti; pomemben kardiovaskularen neželeni dogodek (MACE), ki je kombinacija ne-smrtnega miokardnega infarkta (MI), ne-smrtnih možganske kapi, ne-smrtnih SEE in smrti zaradi KV vzroka ali krvavitve; kombinacijo možganske kapi, SEE in smrtnosti ne glede na vzrok.

Mediana izpostavljenost zdravlilu v študiji za skupini, zdravljeni tako z edoksabanom 60 mg kot edoksabanom 30 mg, je bila 2,5 leta. Mediani čas spremljanja v študiji tako za skupino z edoksabanom 60 mg kot z edoksabanom 30 mg je bil 2,8 leta. Mediana izpostavljenost preiskovanec-leto je bila 15.471 in 15.840 za skupini, zdravljeni s 60 mg oziroma 30 mg; in mediano spremljanje preiskovanec-leto je bilo 19.191 in 19.216 za skupini, zdravljeni s 60 mg oziroma 30 mg.

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

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

Preglednica 4: Možganske kapi in sistemski embolični dogodki v študiji ENGAGE AF–TIMI 48 (mITT, med zdravljenjem)

Primarno končno stanje	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg) (N = 7.012)	Varfarin (N = 7.012)
Prva možganska kap/SEE^a		
n	182	232
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63, 0,99)	
vrednost p za neinferiornost ^c	<0,0001	
Prva ishemična možganska kap		
n	135	144
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	0,87	0,93
HR (95 % CI)	0,94 (0,75, 1,19)	
Prva hemoragična možganska kap		
n	40	76
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	0,26	0,49
HR (95 % CI)	0,53 (0,36, 0,78)	
Prvi SEE		
n (%/leto) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26, 1,50)	

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

- ^a Preiskovanec je lahko predstavljen v več vrstah.
- ^b Pogostnost dogodka (%/leto) je izračunana kot število dogodkov/izpostavljenost preiskovanec/leto.
- ^c Dvostranska vrednost p temelji na meji neinferiornosti 1,38.

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

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

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

Razmerje tveganja (edoksaban 60 mg proti varfarinu) za primarni končni opazovani dogodek v centrih s krajšim povprečnim časom INR v ciljnem območju (INR TTR) za varfarin je bilo 0,73 –0,80 za

najnižje 3 kvartile (INR TTR $\leq 57,7$ % do $\leq 73,9$ %). V centrih z najboljšo kontrolo varfarinske terapije (4. kvartil z $> 73,9$ % vrednosti INR v terapevtskem območju) je bilo 1,07.

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

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

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

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 do ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 do ≤ 90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 do ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 do ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Okrajšave: N = število preiskovancev; populacija mITT celotno obdobje študije;

n = število bolnikov v podskupini

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

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

Preskus superiornosti so opravili na skupini ITT celotno obdobje študije.

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

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

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

Smrtnost ne glede na vzrok (po strokovni presoji) po podkategorijah ledvične funkcije (edoksaban proti varfarinu): 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)].

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

Podatki o učinkovitosti za kardiovaskularno smrtnost po strokovni presoji po podskupinah glede na ledvično funkcijo (edoksaban proti varfarinu): CrCL 30 do ≤ 50 ml/min [HR (95 % CI):

0,80 (0,65; 0,99)]; CrCL > 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)].

Varnost pri bolnikih z NVAF v študiji ENGAGE AF-TIMI 48

Primarni kriterij varnosti je bila velika krvavitev.

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

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

Preglednica 6: Krvavitveni dogodki v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 – analiza varnosti med zdravljenjem

	Edoksaban 60 mg (30 mg zmanjšani odmerki) (N = 7.012)	Varfarin (N = 7.012)
Velika krvavitev		
n	418	524
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	2,75	3,43
HR (95 % CI)	0,80 (0,71, 0,91)	
vrednost p	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	0,39	0,85
HR (95 % CI)	0,47 (0,34, 0,63)	
Smrtna krvavitev		
n	32	59
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	0,21	0,38
HR (95 % CI)	0,55 (0,36, 0,84)	
CRNM krvavitev		
n	1.214	1.396
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	8,67	10,15
HR (95 % CI)	0,86 (0,80, 0,93)	
Potrjena krvavitev ne glede na vrsto^c		
n	1.865	2.114
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	14,15	16,40
HR (95 % CI)	0,87 (0,82, 0,92)	

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

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

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

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

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

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

Preglednica 7: Število velikih krvavitvenih dogodkov po kategorijah očistka kreatinina v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 do ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 do ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 do ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 do ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44; 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29; 1,15)

Preglednica 8: Število smrtnih krvavitvenih dogodkov po kategorijah očistka kreatinina v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 do ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 do ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 do ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 do ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Preglednica 9: Število intrakranialnih krvavitvenih dogodkov po kategorijah očistka kreatinina v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 do ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 do ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 do ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 do ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Okrajšave: N = število preiskovancev; populacija mITT celotno obdobje študije;

n = število bolnikov v podskupini

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

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

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

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

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

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

V ključni študiji Hokusai-VTE je bilo 8.292 preiskovancev randomiziranih na prejemanje začetne terapije s heparinom (enoksaparin ali nefrakcioniran heparin), ki mu je sledil edoksaban 60 mg enkrat na dan ali primerjalno zdravilo. V kraku s primerjalnim zdravilom so preiskovanci prejeli začetno heparinsko terapijo sočasno z varfarinom, titriranim na ciljno INR 2,0 do 3,0, ki mu je sledil samo varfarin. Zdravljenje je trajalo od 3 mesecev do 12 mesecev, trajanje je določil raziskovalec na podlagi bolnikove klinične slike.

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

Trajanje terapije je bilo vsaj 3 mesece pri 3.718 (91,6 %) preiskovancih, zdravljenih z edoksabanom, proti 3.727 (91,4 %) preiskovancih z varfarinom; vsaj 6 mesecev pri 3.495 (86,1 %) preiskovancih z edoksabanom proti 3.491 (85,6 %) preiskovancih z varfarinom; in 12 mesecev pri 1.643 (40,5 %) preiskovancih z edoksabanom proti 1.659 (40,4 %) preiskovancih z varfarinom.

Primarni kriterij učinkovitosti je bil recidiv simptomatskega VTE, po definiciji sestavljen iz recidivne simptomatske GVT, ne-fatalnega simptomatskega PE in fatalnega PE pri preiskovancih med 12-mesečnim obdobjem študije. Sekundarna kriterija učinkovitosti sta vključevala kombinacijo recidivnega VTE in smrtnosti ne glede na vzrok.

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

V študiji Hokusai-VTE (preglednica 10) je bilo dokazano, da je edoksaban neinferioren varfarinu glede primarnega kriterija učinkovitosti, recidivnega VTE, ki se je pojavil pri 130 od 4.118 preiskovancev (3,2 %) v skupini z edoksabanom proti 146 od 4.122 preiskovancev (3,5 %) v skupini z varfarinom [HR (95 % CI): 0,89 (0,70, 1,13); $p < 0,0001$ za neinferiornost]. V skupini z varfarinom je bil mediani TTR (čas v terapevtskem območju, INR 2,0 do 3,0) 65,6 %. Od preiskovancev s klinično sliko PE (z GVT ali brez nje), je imelo 47 (2,8 %) preiskovancev z edoksabanom oziroma 65 (3,9 %) preiskovancev z varfarinom recidivni VTE [HR (95 % CI): 0,73 (0,50, 1,06)].

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

Primarno končno stanje^a	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg) (N = 4.118)	Varfarin (N = 4.122)	Edoksaban proti varfarinu HR (95 % CI)^b vrednost p^c
Vsi preiskovanci s simptomatskim recidivnim VTE, ^c n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) vrednost p < 0,0001 (neinferiornost)
PE z GVT ali brez nje	73 (1,8)	83 (2,0)	
smrtni PE ali smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	24 (0,6)	24 (0,6)	
ne-fatalna PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
samo GVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

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

- ^a Primarno končno stanje učinkovitosti je simptomatski recidivni VTE po strokovni presoji (t.j. končno stanje, sestavljeno iz GVT, ne-fatalne PE in fatalne PE).
- ^b HR, dvostranski CI temeljita na Coxovem regresijskem modelu proporcionalnih tveganj, vključno z zdravljenjem in naslednjimi randomizacijskimi stratifikacijskimi dejavniki kot sospremenljivkami: diagnoza ob prvem pregledu (PE z GVT ali brez nje, samo GVT), izhodiščni dejavniki tveganja (začasni dejavniki, vsi drugi) in potreba po odmerku edoksabana 30 mg / edoksabanu placebo ob randomizaciji (da/ne).
- ^c Vrednost p je za vnaprej določeno mejo neinferiornosti 1,5.

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

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

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

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

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

Varnost pri bolnikih z VTE (GVT in PE) v študiji Hokusai-VTE

Primarno končno stanje varnosti je bila klinično pomembna krvavitev (velika ali klinično pomembna, ki ni bila velika).

Preglednica 11 povzema po strokovni presoji krvavitvene dogodke za analizo varnosti med obdobjem zdravljenja.

Signifikantno bolj se je zmanjšalo tveganje pri edoksabanu kot pri varfarinu za primarno končno stanje varnosti klinično pomembne krvavitve, sestavljeno iz velike krvavitve ali klinično pomembne krvavitve, ki ni bila velika (CRNM), ki se je pojavila pri 349 od 4.118 preiskovancev (8,5 %) v skupini z edoksabanom in pri 423 od 4.122 preiskovancev (10,3 %) v skupini z varfarinom [HR (95 % CI): 0,81 (0,71, 0,94); p = 0,004 za superiornost].

Preglednica 11: Krvavitveni dogodki v študiji Hokusai-VTE – analiza varnosti med zdravljenjem^a

	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg) (N = 4.118)	Varfarin (N = 4.122)
Klinično pomembna krvavitev (velika in CRNM),^b n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % CI)	0,81 (0,71, 0,94)	
vrednost p	0,004 (za superiornost)	
Velika krvavitev n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95 % CI)	0,84 (0,59, 1,21)	
ICH smrtna	0	6 (0,1)
ICH ne-fatalna	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM krvavitev		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % CI)	0,80 (0,68, 0,93)	
Vse krvavitve		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
HR (95 % CI)	0,82 (0,75, 0,90)	

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

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

^b Primarno končno stanje varnosti: klinično pomembna krvavitev (sestavljena iz velike krvavitve in klinično pomembne krvavitve, ki ni bila velika).

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

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

Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija

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

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

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

Ta raziskovalna študija je pokazala majhno pogostnost velikih krvavitev, CRNM krvavitev in trombembolije v obeh skupinah zdravljenja v kontekstu kardioverzije.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z edoksabanom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje arterijske tromboze, zdravljenje trombembolije in preprečevanje trombembolije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Prevladujoča oblika v plazmi je nespremenjeni edoksaban. Edoksaban se presnavlja s hidrolizo (ki jo katalizira karboksilesteraza 1), konjugacijo ali oksidacijo s CYP3A4/5 (< 10 %). Edoksaban ima tri aktivne presnovke; prevladujoči presnovek (M-4), ki nastane s hidrolizo, je aktiven in pri zdravih osebah doseže manj kot 10 % izpostavljenosti izhodne spojine. Izpostavljenost drugim presnovkom je

manj kot 5 %. Edoksaban je substrat za iztočni prenašalec P-glikoprotein (P-gp), ni pa substrat za privzemne prenašalce, na primer za polipeptidni prenašalec organskih anionov OATP1B1, prenašalca organskih anionov OAT1 in OAT3 ali prenašalec organskih kationov OCT2. Njegov aktivni presnovek je substrat za OATP1B1.

Izločanje

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

Linearnost/Nelinearnost

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Spol

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

Etnični izvor

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

Okvara ledvic

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

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

Populacijsko FK modeliranje kaže, da se v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo ledvic izpostavljenost pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CrCL 15 – 29 ml/min) približno podvoji.

Aktivnost proti faktorju Xa po kategorijah CrCL

V preglednici 12 je prikazana aktivnost edoksabana proti faktorju Xa po kategorijah CrCL za vsako indikacijo.

Preglednica 12: Aktivnost edoksabana proti faktorju Xa glede na očistek kreatinina

Odmerek edoksabana	CrCL (ml/min)	Aktivnost edoksabana proti faktorju Xa po odmerku (IE/ml) ¹	Aktivnost edoksabana proti faktorju Xa pred odmerkom (IE/ml) ²
mediana [razpon 2,5-97,5 %]			
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije: NVAf			
30 mg enkrat na dan	≥ 30 do ≤ 50	2,92 [0,33-5,88]	0,53 [0,11-2,06]
60 mg enkrat na dan*	> 50 do ≤ 70	4,52 [0,38-7,64]	0,83 [0,16-2,61]
	> 70 do ≤ 90	4,12 [0,19-7,55]	0,68 [0,05-2,33]
	> 90 do ≤ 110	3,82 [0,36-7,39]	0,60 [0,14-3,57]
	> 110 do ≤ 130	3,16 [0,28-6,71]	0,41 [0,15-1,51]
	> 130	2,76 [0,12-6,10]	0,45 [0,00-3,10]
Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovljene GVT in PE (VTE)			
30 mg enkrat na dan	≥ 30 do ≤ 50	2,21 [0,14-4,47]	0,22 [0,00-1,09]
60 mg enkrat na dan*	> 50 do ≤ 70	3,42 [0,19-6,13]	0,34 [0,00-3,10]
	> 70 do ≤ 90	2,97 [0,24-5,82]	0,24 [0,00-1,77]
	> 90 do ≤ 110	2,82 [0,14-5,31]	0,20 [0,00-2,52]
	> 110 do ≤ 130	2,64 [0,13-5,57]	0,17 [0,00-1,86]
	> 130	2,39 [0,10-4,92]	0,13 [0,00-2,43]

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

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

² Pred odmerkom ustreza C_{min}.

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

Hemodializa

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

Okvara jeter

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

Telesna masa

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

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

PT, INR, aPTT in anti-faktor Xa so v linearni korelaciji s koncentracijami edoksabana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

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

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

V raziskavah reprodukcije pri živalih so kunci kazali zvečano incidenco variacij žolčnika pri odmerku 200 mg/kg, kar je približno 65-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD), ki je 60 mg/dan in temelji na celotni telesni površini v mg/m². Zvečane izgube zarodkov po implantaciji so se pojavljale pri podganah pri odmerku 300 mg/kg/dan (približno 49-kratnik MRHD) in pri kuncih pri 200 mg/kg/dan (približno 65-kratnik MRHD).

Edoksaban se je izločal v mleko doječih podgan.

Ocena tveganja za okolje

Zdravilna učinkovina edoksabanijev tozilat je v okolju dolgo obstojna (za navodila za odstranjevanje glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol (E421)
predgelirani škrob
krospovidon
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
makrogol 8000
titanov dioksid (E171)
smukec
karnauba vosek
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/aluminija. Kartonske škatle s po 10 filmsko obloženimi tabletami.
Enoodmerni perforirani pretisni omoti iz PVC/aluminija s po 10 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Nemčija

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

EU/1/15/993/001
EU/1/15/993/016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. junij 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lixiana 30 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg edoksabana (v obliki edoksabanijevega tozilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Rožnate, okrogle filmsko obložene tablete, premera 8,5 mm, z vtisnjenim napisom "DSC L30".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije

Priporočeni odmerek je 60 mg edoksabana enkrat na dan.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pozabljeni odmerek

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

Zamenjava zdravila Lixiana z drugim zdravilom in obratno

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

Preglednica 2: Zamenjava zdravil

Zamenjava drugega antikoagulanta z zdravilom Lixiana		
Zamenjava zdravila	z zdravilom	Priporočilo
antagonist vitamina K (VKA)	Lixiana	Ukinite VKA in začnite z zdravilom Lixiana, ko bo mednarodno normalizirano razmerje (INR) $\leq 2,5$.
drugi peroralni antikoagulanti, razen VKA <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroksaban • apiksaban 	Lixiana	Ukinite dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban in začnite z zdravilom Lixiana ob času naslednjega odmerka peroralnega antikoagulanta (glejte poglavje 5.1).
parenteralni antikoagulanti	Lixiana	Ta zdravila se ne smejo uporabljati sočasno. Subkutani antikoagulant (n.pr.: heparin z majhno molekularno maso (LMWH), fondaparinuks): ukinite subkutani antikoagulant in začnite dajati zdravilo Lixiana ob času naslednjega načrtovanega odmerka subkutanega antikoagulanta.
		Intravenski nefrakcionirani heparin (INH): Ukinite infuzijo in 4 ure pozneje začnite dajati zdravilo Lixiana.

Zamenjava zdravila Lixiana z drugim antikoagulantom		
Zamenjava zdravila	z zdravilom	Priporočilo
Lixiana	antagonist vitamina K (VKA)	<p>Med prehodom z zdravila Lixiana na VKA obstaja možnost nezadostne antikoagulacije. Med prehajanjem na alternativen antikoagulant morate zagotoviti neprekinjeno zadostno antikoagulacijo.</p> <p><i>Peroralna opcija:</i> bolnikom, ki trenutno prejemajo 60-miligramski odmerek, dajte 30-miligramski odmerek zdravila Lixiana enkrat na dan skupaj z ustreznim odmerkom VKA.</p> <p>Bolnikom, ki trenutno prejemajo 30-miligramski odmerek (zaradi enega ali več naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerna do huda okvara ledvic (CrCL 15 – 50 ml/min), majhna telesna masa ali uporaba z določenimi inhibitorji P-gp), dajte 15-miligramski odmerek zdravila Lixiana enkrat na dan skupaj z ustreznim odmerkom VKA.</p> <p>Bolniki naj ne vzamejo polnitvenega odmerka VKA, da bi takoj dosegli stabilen INR med 2 in 3. Priporočljivo je upoštevati vzdrževalni odmerek VKA, in če je bolnik prej jemal VKA, uporabiti veljavni algoritem zdravljenja z VKA, odvisnega od INR, v skladu z lokalno prakso.</p> <p>Ko se doseže stabilen $INR \geq 2,0$, zdravilo Lixiana ukinite. Večina bolnikov (85 %) bi morala biti sposobna doseči $INR \geq 2,0$ v 14 dneh sočasnega zdravljenja z zdravilom Lixiana in VKA. Po 14 dneh je priporočljivo zdravilo Lixiana ukiniti in še naprej titrirati VKA, da se doseže INR med 2 in 3.</p> <p>Prvih 14 dni sočasnega zdravljenja je priporočljivo meriti INR vsaj trikrat tik pred jemanjem dnevnega odmerka zdravila Lixiana, da se vpliv zdravila Lixiana na meritve INR kolikor mogoče zmanjša. Sočasno dajanje zdravila Lixiana in VKA lahko zveča INR po odmerku zdravila Lixiana za do 46 %.</p> <p><i>Parenteralna opcija:</i> ukinite zdravilo Lixiana in bolniku dajte parenteralni antikoagulant in VKA ob času naslednjega načrtovanega odmerka zdravila Lixiana. Ko se doseže stabilen $INR \geq 2,0$, parenteralni antikoagulant ukinite in nadaljujte z VKA.</p>
Lixiana	peroralni antikoagulanti, razen VKA	Ukinite zdravilo Lixiana in začnite z antikoagulantom, ki ni VKA, ob času naslednjega načrtovanega odmerka zdravila Lixiana.
Lixiana	parenteralni antikoagulanti	Teh zdravil ne smete uporabljati sočasno. Ukinite zdravilo Lixiana in začnite s parenteralnim antikoagulantom ob času naslednjega načrtovanega odmerka zdravila Lixiana.

Posebne populacije

Ocena delovanja ledvic:

- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lixiana je treba pri vseh bolnikih oceniti delovanje ledvic prek izračuna očistka kreatinina (CrCL), da izločite bolnike z boleznijo ledvic v končnem stadiju (t. j. CrCL < 15 ml/min) in da uporabite pravi odmerek zdravila Lixiana pri bolnikih s CrCL 15 - 50 ml/min (30 mg enkrat na dan) in pri bolnikih s CrCL > 50 ml/min (60 mg enkrat na dan), ter takrat, ko se odločate glede uporabe zdravila Lixiana pri bolnikih z zvišanim očistkom kreatinina (glejte poglavje 4.4).
- Delovanje ledvic je treba oceniti tudi, če se med zdravljenjem pojavi sum na spremembo v delovanju ledvic (npr. hipovolemija, dehidracija in sočasna uporaba določenih zdravil).

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

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

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

- Za kreatinin v mg/dl:

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

Ta metoda je priporočena pri ocenjevanju CrCL bolnikov pred zdravljenjem z zdravilom Lixiana in med njim.

Okvara ledvic

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

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

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

Okvara jeter

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

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

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

Bolnike z zvišanimi jetrnimi encimi (ALT/AST >2 x ULN; ULN=upper level of normal – zgornja meja normalnih vrednosti) ali celotnim bilirubinom $\geq 1,5$ x ULN so izključili iz kliničnih preskušanj. Zato je treba zdravilo Lixiana pri tej skupini bolnikov previdno uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pred uvajanjem zdravila Lixiana je treba opraviti testiranje funkcije jeter.

Telesna masa

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

Starejši

Nikakršno zmanjševanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Spol

Nikakršno zmanjševanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

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

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravilo Lixiana in naslednje inhibitorje P-gp: ciklosporin, dronedaron, eritromicin ali ketokonazol, je priporočeni odmerek 30 mg zdravila Lixiana enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi amiodarona, kinidina ali verapamila ni potrebno nikakršno zmanjševanje odmerka (glejte poglavje 4.5).

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lixiana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija

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

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

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Klinično pomembna aktivna krvavitev.
- Bolezen jeter, ki je povezana z motnjami strjevanja krvi in s klinično pomembnim tveganjem za krvavitve.
- Poškodbe ali stanja, za katere se meni, da predstavljajo pomembno tveganje za velike krvavitve. To lahko vključuje aktivno ali nedavno razjedo v prebavilih, prisotno maligno neoplazmo z visokim tveganjem za krvavitve, nedavno poškodbo možganov ali hrbtenice, nedavni kirurški poseg na možganih, hrbtenici ali očeh, nedavno intrakranialno krvavitev, varice požiralnika ali sum nanje, arteriovenske nepravilnosti, žilne anevrizme ali velike intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti.
- Neobvladana težka hipertenzija.
- Sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom, npr. nefrakcioniranim heparinom, nizkomolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin in drugi), derivati heparina (fondaparinuks in drugi), peroralnimi antikoagulantmi (varfarin, dabigatran eteksilat, rivaroksaban, apiksaban in drugi) razen v posebnih primerih zamenjave peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja (glejte poglavje 4.2) ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra (glejte poglavje 4.5).

- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Nevarnost krvavitve

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

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

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

Antikoagulantnega delovanja edoksabana ni mogoče zanesljivo spremljati s standardnimi laboratorijskimi testi.

Specifičnega sredstva, ki bi nevtraliziralo antikoagulantni učinek edoksabana, nimamo na voljo (glejte poglavje 4.9).

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

Starejši

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

Okvara ledvic

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

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

Delovanje ledvic pri NVAF

Pri edoksabanu so v primerjavi z dobro vodenim zdravljenjem z varfarinom opazili trend v smeri zmanjševanja učinkovitosti ob zviševanju očistka kreatinina (glejte poglavje 5.1). Zato se pri bolnikih z NVAF in visokim očistkom kreatinina sme uporabljati edoksaban le po skrbni individualni presoji tveganja za tromboembolijo in krvavitev.

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

Okvara jeter

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

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

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

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

Ukinitev zaradi operacije in drugih posegov

Če morate antikoagulacijo prekiniti, da se zmanjša nevarnost krvavitve pri kirurških ali drugih postopkih, zdravilo Lixiana ukinite, takoj ko je to mogoče, po možnosti pa vsaj 24 ur pred postopkom.

Pri odločanju, ali naj se poseg odloži na čas, ko bo minilo 24 ur od zadnjega odmerka zdravila Lixiana, je treba pretehtati zvečanje tveganja za krvavitve in nujnost posega. Po kirurških ali drugih postopkih je treba zdravilo Lixiana ponovno uvesti takoj, ko se vzpostavi zadostna hemostaza, pri čemer upoštevajte, da je čas do nastopa antikoagulantnega terapevtskega učinka edoksabana 1 - 2 uri. Če bolnik med kirurškim posegom ali po njem ne more jemati peroralnih zdravil, pride v poštev uporaba parenteralnega antikoagulanta, nato pa prehod na zdravilo Lixiana enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Antikoagulanti, antiagregacijska zdravila in trombolitiki

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na hemostazo, lahko zveča nevarnost krvavitve. Ta zdravila vključujejo acetilsalicilno kislino (ASA), inhibitorje trombocitov P2Y₁₂, druga antitrombotična sredstva, fibrinolitično terapijo in kronična nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (glejte poglavje 4.5).

Umetne srčne zaklopke in zmerna do težka mitralna stenoza

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

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

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

Bolniki z aktivnim rakom

Učinkovitosti in varnosti edoksabana v zdravljenju in/ali preprečevanju VTE pri bolnikih z aktivnim rakom niso ugotovili.

Laboratorijski koagulacijski parametri

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Inhibitorji P-gp

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

Uporabe edoksabana z drugimi inhibitorji P-gp, tudi z inhibitorji proteaze HIV, niso proučevali.

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

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

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

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

Spodbujevalci P-gp

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

Substrati P-gp

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

Antikoagulanti, antitrombocitna sredstva in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Antikoagulanti: sočasna uporaba edoksabana z drugimi antikoagulanti je kontraindicirana zaradi zvečane nevarnosti krvavitve (glejte poglavje 4.3).

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

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

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

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

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

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

Vpliv edoksabana na druga zdravila

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Lixiana nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost edoksabana so ovrednotili v dveh študijah 3. faze, v kateri je bilo vključenih 21.105 bolnikov z NVAF (študija ENGAGE AF-TIMI 48) in 8.292 bolnikov z VTE (GVT in PE) (študija Hokusai-VTE).

Povprečna izpostavljenost edoksabanu 60 mg (vključno z zmanjšanim odmerkom 30 mg) je bila 2,5 leta pri 7.012 bolnikih v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 in 251 dni pri 4.118 bolnikih v študiji Hokusai-VTE.

Neželene učinke je opazilo 2.256 (32,2 %) bolnikov, zdravljenih z edoksabanom 60 mg (zmanjšani odmerki 30 mg) v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 in 1.249 (30,3 %) v študiji Hokusai-VTE.

V obeh študijah so najpogostejši neželeni učinki v zvezi s krvavitvami z edoksabanom 60 mg po strokovni presoji vključevali krvavitve v mehkih tkivih kože (do 5,9 %) in epistakso (do 4,7 %), medtem ko je bila vaginalna krvavitev (9,0 %) najpogostejši s krvavitvijo povezan neželeni učinek samo v študiji Hokusai-VTE.

Krvavitev se lahko pojavi kjerkoli in je lahko težka in celo smrtna (glejte poglavje 4.4).

Drugi pogosti neželeni učinki pri edoksabanu so bili anemija, izpuščaji in nenormalni testi delovanja jeter.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 3 navaja seznam neželenih učinkov iz dveh ključnih študij 3. faze pri bolnikih z VTE (GVT in PE) (študija Hokusai-VTE) in AF (študija ENGAGE AF-TIMI 48), združenih za obe indikaciji. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti z uporabo naslednjega dogovora:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov za NVAF in VTE

Organski sistem	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija	pogosti
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost	občasni
anafilaktična reakcija	redki
alergijski edem	redki
Bolezni živčevja	
omotica	pogosti
glavobol	pogosti
intrakranialna krvavitev (ICH)	občasni
subarahnoidna krvavitev	redki
Očesne bolezni	
krvavitev v veznici/beločnici	občasni
znotrajočesna krvavitev	občasni

Organski sistem	Pogostnost
Srčne bolezni	
perikardna krvavitev	redki
Žilne bolezni	
druge krvavitve	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Epistaksa	pogosti
hemoptiza	občasni
Bolezni prebavil	
bolečine v trebuhu	pogosti
krvavitve v spodnjih prebavilih	pogosti
krvavitve v zgornjih prebavilih	pogosti
krvavitev v usta/žrelo	pogosti
Navzea	pogosti
retroperitonealna krvavitev	redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zvišan bilirubin v krvi	pogosti
zvišana gama-glutamil transferaza	pogosti
zvišana alkalna fosfataza v krvi	občasni
zvišane transaminaze	občasni
zvišana aspartat aminotransferaza	občasni
Bolezni kože in podkožja	
kožna krvavitev v mehkem tkivu	pogosti
Izpuščaj	pogosti
Pruritus	pogosti
urtikarija	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
intramuskularna krvavitev (brez utesnitvenega sindroma)	redki
znotraj sklepna krvavitev	redki
Bolezni sečil	
makroskopska hematurija/uretralna krvavitev	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	
vaginalna krvavitev ¹	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
krvavitev na mestu vboda	pogosti
Preiskave	
abnormalni testi delovanja jeter	pogosti

Organski sistem	Pogostnost
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
krvavitev na mestu operacije	občasni
subduralna krvavitev	redki
krvavitev pri posegu	redki

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

Opis izbranih neželenih učinkov

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

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

Ukrepi pri krvavitvah

Če se pri bolniku, ki prejema edoksaban, pojavi krvavitev, je treba naslednji odmerek edoksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas edoksabana je približno 10 do 14 ur (glejte poglavje 5.2). Ukrepi pri krvavitvah morajo biti prilagojeni posamezniku glede na resnost in mesto krvavitve. Po potrebi se lahko uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje, kot je mehanska kompresija (n.pr. v primeru hude epistakse), kirurška hemostaza s postopki za nadzor krvavitev,

nadomeščanje tekočine in hemodinamska podpora, dajanje krvnih pripravkov (koncentrirani eritrociti ali sveža zamrznjena plazma, odvisno od prisotnosti anemije ali koagulopatije) ali trombocitov.

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antitrombotiki, oznaka ATC: B01AF03.

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

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

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

V kliničnofarmakoloških študijah so zdravi preiskovanci prejemali rivaroksaban 20 mg enkrat na dan, dabigatran 150 mg dvakrat na dan ali apiksaban 5 mg dvakrat na dan, ki mu je 4. dne sledil enkraten odmerek edoksabana 60 mg. Merili so vpliv na protrombinski čas (PT) in druge koagulacijske biomarkerje (n.pr. anti-FXa, aPTT). Po prehodu na edoksaban 4. dne je bil PT enak kot 3. dne pri rivaroksabanu in apiksabanu. Pri dabigatranu so opazili večjo aktivnost aPTT po uporabi edoksabana s predhodnim zdravljenjem z dabigatranom kot po zdravljenju samo z edoksabanom. Menijo, da je tako zaradi učinka "carry-over" zdravljenja z dabigatranom, vendar to ni podaljšalo časa krvavitve. Kadar bolnik prehaja s teh antikoagulantov na edoksaban, na podlagi teh podatkov lahko damo prvi odmerek edoksabana ob času naslednjega načrtovanega odmerka prejšnjega antikoagulanta (glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih embolij

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

V ključni študiji ENGAGE AF-TIMI 48 (s številom dogodkov omejena, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa dvojno prikrita študija 3. faze s paralelnimi skupinami) je bilo 21.105 preiskovancev s povprečnim rezultatom CHADS₂ 2,8, randomiziranih bodisi na skupino s terapijo z edoksabanom 30 mg enkrat na dan, bodisi na skupino s terapijo z edoksabanom 60 mg enkrat na dan bodisi z varfarinom. Preiskovancem v obeh skupinah zdravljenja z edoksabanom so odmerek prepolovili, če je bil prisoten eden ali več od naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerna okvara ledvic (CrCL 30 – 50 ml/min), majhna telesna masa (≤ 60 kg) ali sočasna uporaba specifičnih inhibitorjev P-gp (verapamil, kinidin, dronedaron).

Primarni kriterij učinkovitosti je bil sestavljen iz dogodkov možganske kapi in SEE. Sekundarni kriteriji učinkovitosti so vključevali: kombinacijo možganske kapi, SEE in kardiovaskularne (KV) smrtnosti; pomemben kardiovaskularen neželeni dogodek (MACE), ki je kombinacija ne-smrtnega miokardnega infarkta (MI), ne-smrtnih možganske kapi, ne-smrtnih SEE in smrti zaradi KV vzroka ali krvavitve; kombinacijo možganske kapi, SEE in smrtnosti ne glede na vzrok.

Mediana izpostavljenost zdravlilu v študiji za skupini, zdravljeni tako z edoksabanom 60 mg kot edoksabanom 30 mg, je bila 2,5 leta. Mediani čas spremljanja v študiji tako za skupino z edoksabanom 60 mg kot z edoksabanom 30 mg je bil 2,8 leta. Mediana izpostavljenost preiskovanec-leto je bila 15.471 in 15.840 za skupini, zdravljeni s 60 mg oziroma 30 mg; in mediano spremljanje preiskovanec-leto je bilo 19.191 in 19.216 za skupini, zdravljeni s 60 mg oziroma 30 mg.

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

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

Preglednica 4: Možganske kapi in sistemski embolični dogodki v študiji ENGAGE AF–TIMI 48 (mITT, med zdravljenjem)

Primarno končno stanje	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg) (N = 7.012)	Varfarin (N = 7.012)
Prva možganska kap/SEE^a		
n	182	232
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63, 0,99)	
vrednost p za neinferiornost ^c	<0,0001	
Prva ishemična možganska kap		
n	135	144
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	0,87	0,93
HR (95 % CI)	0,94 (0,75, 1,19)	
Prva hemoragična možganska kap		
n	40	76
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	0,26	0,49
HR (95 % CI)	0,53 (0,36, 0,78)	
Prvi SEE		
n (%/leto) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26, 1,50)	

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

- ^a Preiskovanec je lahko predstavljen v več vrstah.
- ^b Pogostnost dogodka (%/leto) je izračunana kot število dogodkov/izpostavljenost preiskovanec/leto.
- ^c Dvostranska vrednost p temelji na meji neinferiornosti 1,38.

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

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

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

Razmerje tveganja (edoksaban 60 mg proti varfarinu) za primarni končni opazovani dogodek v centrih s krajšim povprečnim časom INR v ciljnem območju (INR TTR) za varfarin je bilo 0,73 –0,80 za

najnižje 3 kvartile (INR TTR $\leq 57,7\%$ do $\leq 73,9\%$). V centrih z najboljšo kontrolo varfarinske terapije (4. kvartil z $> 73,9\%$ vrednosti INR v terapevtskem območju) je bilo 1,07.

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

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

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

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 do ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 do ≤ 90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 do ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 do ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Okrajšave: N = število preiskovancev; populacija mITT celotno obdobje študije;

n = število bolnikov v podskupini

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

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

Preskus superiornosti so opravili na skupini ITT celotno obdobje študije.

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

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

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

Smrtnost ne glede na vzrok (po strokovni presoji) po podkategorijah ledvične funkcije (edoksaban proti varfarinu): 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)].

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

Podatki o učinkovitosti za kardiovaskularno smrtnost po strokovni presoji po podskupinah glede na ledvično funkcijo (edoksaban proti varfarinu): CrCL 30 do ≤ 50 ml/min [HR (95 % CI):

0,80 (0,65; 0,99)]; CrCL > 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)].

Varnost pri bolnikih z NVAF v študiji ENGAGE AF-TIMI 48

Primarni kriterij varnosti je bila velika krvavitev.

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

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

Preglednica 6: Krvavitveni dogodki v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 – analiza varnosti med zdravljenjem

	Edoksaban 60 mg (30 mg zmanjšani odmerki) (N = 7.012)	Varfarin (N = 7.012)
Velika krvavitev		
n	418	524
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	2,75	3,43
HR (95 % CI)	0,80 (0,71, 0,91)	
vrednost p	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	0,39	0,85
HR (95 % CI)	0,47 (0,34, 0,63)	
Smrtna krvavitev		
n	32	59
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	0,21	0,38
HR (95 % CI)	0,55 (0,36, 0,84)	
CRNM krvavitev		
n	1.214	1.396
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	8,67	10,15
HR (95 % CI)	0,86 (0,80, 0,93)	
Potrjena krvavitev ne glede na vrsto^c		
n	1.865	2.114
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	14,15	16,40
HR (95 % CI)	0,87 (0,82, 0,92)	

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

- ^a Pogostnost dogodka (%/leto) je izračunana kot število dogodkov/izpostavljenost preiskovanskega leta.
- ^b ICH vključuje primarno hemoragično možgansko kap, subarahnoidno krvavitev, epi/subduralno krvavitev in ishemično možgansko kap s pomembno hemoragično pretvorbo. Vsi ICH-ji, o katerih so poročali na obrazcih potrjenih elektronskih obrazcev poročil o primerih (eCRF) cerebrovaskularnih in ne-intrakranialnih krvavitvah, ki so jih potrjevalci potrdili, so zajeti v številu ICH.
- ^c Kakršna koli potrjena krvavitev zajema tiste, ki jih je potrjevalec opredelil kot klinično očitne.

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

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

Preglednica 7: Število velikih krvavitvenih dogodkov po kategorijah očistka kreatinina v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 do ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 do ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 do ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 do ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44; 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29; 1,15)

Preglednica 8: Število smrtnih krvavitvenih dogodkov po kategorijah očistka kreatinina v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 do ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 do ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 do ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 do ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Preglednica 9: Število intrakranialnih krvavitvenih dogodkov po kategorijah očistka kreatinina v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 do ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 do ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 do ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 do ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Okrajšave: N = število preiskovancev; populacija mITT celotno obdobje študije;

n = število bolnikov v podskupini

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

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

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

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

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

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

V ključni študiji Hokusai-VTE je bilo 8.292 preiskovancev randomiziranih na prejemanje začetne terapije s heparinom (enoksaparin ali nefrakcioniran heparin), ki mu je sledil edoksaban 60 mg enkrat na dan ali primerjalno zdravilo. V kraku s primerjalnim zdravilom so preiskovanci prejeli začetno heparinsko terapijo sočasno z varfarinom, titriranim na ciljno INR 2,0 do 3,0, ki mu je sledil samo varfarin. Zdravljenje je trajalo od 3 mesecev do 12 mesecev, trajanje je določil raziskovalec na podlagi bolnikove klinične slike.

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

Trajanje terapije je bilo vsaj 3 mesece pri 3.718 (91,6 %) preiskovancih, zdravljenih z edoksabanom, proti 3.727 (91,4 %) preiskovancih z varfarinom; vsaj 6 mesecev pri 3.495 (86,1 %) preiskovancih z edoksabanom proti 3.491 (85,6 %) preiskovancih z varfarinom; in 12 mesecev pri 1.643 (40,5 %) preiskovancih z edoksabanom proti 1.659 (40,4 %) preiskovancih z varfarinom.

Primarni kriterij učinkovitosti je bil recidiv simptomatskega VTE, po definiciji sestavljen iz recidivne simptomatske GVT, ne-fatalnega simptomatskega PE in fatalnega PE pri preiskovancih med 12-mesečnim obdobjem študije. Sekundarna kriterija učinkovitosti sta vključevala kombinacijo recidivnega VTE in smrtnosti ne glede na vzrok.

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

V študiji Hokusai-VTE (preglednica 10) je bilo dokazano, da je edoksaban neinferoren varfarinu glede primarnega kriterija učinkovitosti, recidivnega VTE, ki se je pojavil pri 130 od 4.118 preiskovancev (3,2 %) v skupini z edoksabanom proti 146 od 4.122 preiskovancev (3,5 %) v skupini z varfarinom [HR (95 % CI): 0,89 (0,70, 1,13); $p < 0,0001$ za neinferiornost]. V skupini z varfarinom je bil mediani TTR (čas v terapevtskem območju, INR 2,0 do 3,0) 65,6 %. Od preiskovancev s klinično sliko PE (z GVT ali brez nje), je imelo 47 (2,8 %) preiskovancev z edoksabanom oziroma 65 (3,9 %) preiskovancev z varfarinom recidivni VTE [HR (95 % CI): 0,73 (0,50, 1,06)].

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

Primarno končno stanje^a	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg) (N = 4.118)	Varfarin (N = 4.122)	Edoksaban proti varfarinu HR (95 % CI)^b vrednost p^c
Vsi preiskovanci s simptomatskim recidivnim VTE, ^c n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) vrednost p < 0,0001 (neinferiornost)
PE z GVT ali brez nje	73 (1,8)	83 (2,0)	
smrtni PE ali smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	24 (0,6)	24 (0,6)	
ne-fatalna PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
samo GVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

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

- ^a Primarno končno stanje učinkovitosti je simptomatski recidivni VTE po strokovni presoji (t.j. končno stanje, sestavljeno iz GVT, ne-fatalne PE in fatalne PE).
- ^b HR, dvostranski CI temeljita na Coxovem regresijskem modelu proporcionalnih tveganj, vključno z zdravljenjem in naslednjimi randomizacijskimi stratifikacijskimi dejavniki kot sospremenljivkami: diagnoza ob prvem pregledu (PE z GVT ali brez nje, samo GVT), izhodiščni dejavniki tveganja (začasni dejavniki, vsi drugi) in potreba po odmerku edoksabana 30 mg / edoksabanu placebo ob randomizaciji (da/ne).
- ^c Vrednost p je za vnaprej določeno mejo neinferiornosti 1,5.

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

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

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

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

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

Varnost pri bolnikih z VTE (GVT in PE) v študiji Hokusai-VTE

Primarno končno stanje varnosti je bila klinično pomembna krvavitev (velika ali klinično pomembna, ki ni bila velika).

Preglednica 11 povzema po strokovni presoji krvavitvene dogodke za analizo varnosti med obdobjem zdravljenja.

Signifikantno bolj se je zmanjšalo tveganje pri edoksabanu kot pri varfarinu za primarno končno stanje varnosti klinično pomembne krvavitve, sestavljeno iz velike krvavitve ali klinično pomembne krvavitve, ki ni bila velika (CRNM), ki se je pojavila pri 349 od 4.118 preiskovancev (8,5 %) v skupini z edoksabanom in pri 423 od 4.122 preiskovancev (10,3 %) v skupini z varfarinom [HR (95 % CI): 0,81 (0,71, 0,94); p = 0,004 za superiornost].

Preglednica 11: Krvavitveni dogodki v študiji Hokusai-VTE – analiza varnosti med zdravljenjem^a

	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg) (N = 4.118)	Varfarin (N = 4.122)
Klinično pomembna krvavitev (velika in CRNM),^b n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % CI)	0,81 (0,71, 0,94)	
vrednost p	0,004 (za superiornost)	
Velika krvavitev n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95 % CI)	0,84 (0,59, 1,21)	
ICH smrtna	0	6 (0,1)
ICH ne-fatalna	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM krvavitev		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % CI)	0,80 (0,68, 0,93)	
Vse krvavitve		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
HR (95 % CI)	0,82 (0,75, 0,90)	

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

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

^b Primarno končno stanje varnosti: klinično pomembna krvavitev (sestavljena iz velike krvavitve in klinično pomembne krvavitve, ki ni bila velika).

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

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

Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija

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

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

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

Ta raziskovalna študija je pokazala majhno pogostnost velikih krvavitev, CRNM krvavitev in trombembolije v obeh skupinah zdravljenja v kontekstu kardioverzije.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z edoksabanom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje arterijske tromboze, zdravljenje trombembolije in preprečevanje trombembolije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Prevladujoča oblika v plazmi je nespremenjeni edoksaban. Edoksaban se presnavlja s hidrolizo (ki jo katalizira karboksilesteraza 1), konjugacijo ali oksidacijo s CYP3A4/5 (< 10 %). Edoksaban ima tri aktivne presnovke; prevladujoči presnovek (M-4), ki nastane s hidrolizo, je aktiven in pri zdravih osebah doseže manj kot 10 % izpostavljenosti izhodne spojine. Izpostavljenost drugim presnovkom je

manj kot 5 %. Edoksaban je substrat za iztočni prenašalec P-glikoprotein (P-gp), ni pa substrat za privzemne prenašalce, na primer za polipeptidni prenašalec organskih anionov OATP1B1, prenašalca organskih anionov OAT1 in OAT3 ali prenašalec organskih kationov OCT2. Njegov aktivni presnovek je substrat za OATP1B1.

Izločanje

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

Linearnost/Nelinearnost

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Spol

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

Etnični izvor

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

Okvara ledvic

Plazemska AUC pri preiskovancih z blago (CrCL > 50 - 80 ml/min), zmerno (CrCL 30 - 50 ml/min) oziroma hudo (CrCL < 30 ml/min, vendar ti preiskovanci niso bili na dializi) okvaro ledvic se je zvečala za 32 %, 74 % oziroma 72 % v primerjavi z osebami z normalno funkcijo ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic je presnovni profil spremenjen in nastaja večja količina aktivnih presnovkov.

Med koncentracijo edoksabana v plazmi in aktivnostjo proti faktorju Xa je bila linearna korelacija ne glede na funkcijo ledvic.

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

Populacijsko FK modeliranje kaže, da se v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo ledvic izpostavljenost pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CrCL 15 – 29 ml/min) približno podvoji.

Aktivnost proti faktorju Xa po kategorijah CrCL

V preglednici 12 je prikazana aktivnost edoksabana proti faktorju Xa po kategorijah CrCL za vsako indikacijo.

Preglednica 12: Aktivnost edoksabana proti faktorju Xa glede na očistek kreatinina

Odmerek edoksabana	CrCL (ml/min)	Aktivnost edoksabana proti faktorju Xa po odmerku (IE/ml) ¹	Aktivnost edoksabana proti faktorju Xa pred odmerkom (IE/ml) ²
mediana [razpon 2,5-97,5 %]			
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije: NVAf			
30 mg enkrat na dan	≥ 30 do ≤ 50	2,92 [0,33-5,88]	0,53 [0,11-2,06]
60 mg enkrat na dan*	> 50 do ≤ 70	4,52 [0,38-7,64]	0,83 [0,16-2,61]
	> 70 do ≤ 90	4,12 [0,19-7,55]	0,68 [0,05-2,33]
	> 90 do ≤ 110	3,82 [0,36-7,39]	0,60 [0,14-3,57]
	> 110 do ≤ 130	3,16 [0,28-6,71]	0,41 [0,15-1,51]
	> 130	2,76 [0,12-6,10]	0,45 [0,00-3,10]
Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovljene GVT in PE (VTE)			
30 mg enkrat na dan	≥ 30 do ≤ 50	2,21 [0,14-4,47]	0,22 [0,00-1,09]
60 mg enkrat na dan*	> 50 do ≤ 70	3,42 [0,19-6,13]	0,34 [0,00-3,10]
	> 70 do ≤ 90	2,97 [0,24-5,82]	0,24 [0,00-1,77]
	> 90 do ≤ 110	2,82 [0,14-5,31]	0,20 [0,00-2,52]
	> 110 do ≤ 130	2,64 [0,13-5,57]	0,17 [0,00-1,86]
	> 130	2,39 [0,10-4,92]	0,13 [0,00-2,43]

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

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

² Pred odmerkom ustreza C_{min}.

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

Hemodializa

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

Okvara jeter

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

Telesna masa

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

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

PT, INR, aPTT in anti-faktor Xa so v linearni korelaciji s koncentracijami edoksabana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

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

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

V raziskavah reprodukcije pri živalih so kunci kazali zvečano incidenco variacij žolčnika pri odmerku 200 mg/kg, kar je približno 65-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD), ki je 60 mg/dan in temelji na celotni telesni površini v mg/m². Zvečane izgube zarodkov po implantaciji so se pojavljale pri podganah pri odmerku 300 mg/kg/dan (približno 49-kratnik MRHD) in pri kuncih pri 200 mg/kg/dan (približno 65-kratnik MRHD).

Edoksaban se je izločal v mleko doječih podgan.

Ocena tveganja za okolje

Zdravilna učinkovina edoksabanijev tozilat je v okolju dolgo obstojna (za navodila za odstranjevanje glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol (E421)
predgelirani škrob
krospovidon
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
makrogol 8000
titanov dioksid (E171)
smukec
karnauba vosek
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/aluminija. Kartonske škatle s po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženimi tabletami.

Enoodmerni perforirani pretisni omoti iz PVC/aluminija s po 10 x 1, 50 x 1 in 100 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Nemčija

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. junij 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lixiana 60 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg edoksabana (v obliki edoksabanijevega tozilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Rumene, okrogle filmsko obložene tablete, premera 10,5 mm, z vtisnjenim napisom "DSC L60".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije

Priporočeni odmerek je 60 mg edoksabana enkrat na dan.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pozabljeni odmerek

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

Zamenjava zdravila Lixiana z drugim zdravilom in obratno

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

Preglednica 2: Zamenjava zdravil

Zamenjava drugega antikoagulanta z zdravilom Lixiana		
Zamenjava zdravila	z zdravilom	Priporočilo
antagonist vitamina K (VKA)	Lixiana	Ukinite VKA in začnite z zdravilom Lixiana, ko bo mednarodno normalizirano razmerje (INR) $\leq 2,5$.
drugi peroralni antikoagulanti, razen VKA <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroksaban • apiksaban 	Lixiana	Ukinite dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban in začnite z zdravilom Lixiana ob času naslednjega odmerka peroralnega antikoagulanta (glejte poglavje 5.1).
parenteralni antikoagulanti	Lixiana	Ta zdravila se ne smejo uporabljati sočasno. Subkutani antikoagulant (n.pr.: heparin z majhno molekularno maso (LMWH), fondaparinuks): ukinite subkutani antikoagulant in začnite dajati zdravilo Lixiana ob času naslednjega načrtovanega odmerka subkutanega antikoagulanta.
		Intravenski nefrakcionirani heparin (INH): Ukinite infuzijo in 4 ure pozneje začnite dajati zdravilo Lixiana.

Zamenjava zdravila Lixiana z drugim antikoagulantom		
Zamenjava zdravila	z zdravilom	Priporočilo
Lixiana	antagonist vitamina K (VKA)	<p>Med prehodom z zdravila Lixiana na VKA obstaja možnost nezadostne antikoagulacije. Med prehajanjem na alternativen antikoagulant morate zagotoviti neprekinjeno zadostno antikoagulacijo.</p> <p><i>Peroralna opcija:</i> bolnikom, ki trenutno prejemajo 60-miligramski odmerek, dajte 30-miligramski odmerek zdravila Lixiana enkrat na dan skupaj z ustreznim odmerkom VKA.</p> <p>Bolnikom, ki trenutno prejemajo 30-miligramski odmerek (zaradi enega ali več naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerna do huda okvara ledvic (CrCL 15 – 50 ml/min), majhna telesna masa ali uporaba z določenimi inhibitorji P-gp), dajte 15-miligramski odmerek zdravila Lixiana enkrat na dan skupaj z ustreznim odmerkom VKA.</p> <p>Bolniki naj ne vzamejo polnitvenega odmerka VKA, da bi takoj dosegli stabilen INR med 2 in 3. Priporočljivo je upoštevati vzdrževalni odmerek VKA, in če je bolnik prej jemal VKA, uporabiti veljavni algoritem zdravljenja z VKA, odvisnega od INR, v skladu z lokalno prakso.</p> <p>Ko se doseže stabilen $INR \geq 2,0$, zdravilo Lixiana ukinite. Večina bolnikov (85 %) bi morala biti sposobna doseči $INR \geq 2,0$ v 14 dneh sočasnega zdravljenja z zdravilom Lixiana in VKA. Po 14 dneh je priporočljivo zdravilo Lixiana ukiniti in še naprej titrirati VKA, da se doseže INR med 2 in 3.</p> <p>Prvih 14 dni sočasnega zdravljenja je priporočljivo meriti INR vsaj trikrat tik pred jemanjem dnevnega odmerka zdravila Lixiana, da se vpliv zdravila Lixiana na meritve INR kolikor mogoče zmanjša. Sočasno dajanje zdravila Lixiana in VKA lahko zveča INR po odmerku zdravila Lixiana za do 46 %.</p> <p><i>Parenteralna opcija:</i> ukinite zdravilo Lixiana in bolniku dajte parenteralni antikoagulant in VKA ob času naslednjega načrtovanega odmerka zdravila Lixiana. Ko se doseže stabilen $INR \geq 2,0$, parenteralni antikoagulant ukinite in nadaljujte z VKA.</p>
Lixiana	peroralni antikoagulanti, razen VKA	Ukinite zdravilo Lixiana in začnite z antikoagulantom, ki ni VKA, ob času naslednjega načrtovanega odmerka zdravila Lixiana.
Lixiana	parenteralni antikoagulanti	Teh zdravil ne smete uporabljati sočasno. Ukinite zdravilo Lixiana in začnite s parenteralnim antikoagulantom ob času naslednjega načrtovanega odmerka zdravila Lixiana.

Posebne populacije

Ocena delovanja ledvic:

- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lixiana je treba pri vseh bolnikih oceniti delovanje ledvic prek izračuna očistka kreatinina (CrCL), da izločite bolnike z boleznijo ledvic v končnem stadiju (t. j. CrCL < 15 ml/min) in da uporabite pravi odmerek zdravila Lixiana pri bolnikih s CrCL 15 - 50 ml/min (30 mg enkrat na dan) in pri bolnikih s CrCL > 50 ml/min (60 mg enkrat na dan), ter takrat, ko se odločate glede uporabe zdravila Lixiana pri bolnikih z zvišanim očistkom kreatinina (glejte poglavje 4.4).
- Delovanje ledvic je treba oceniti tudi, če se med zdravljenjem pojavi sum na spremembo v delovanju ledvic (npr. hipovolemija, dehidracija in sočasna uporaba določenih zdravil).

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

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

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

- Za kreatinin v mg/dl:

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

Ta metoda je priporočena pri ocenjevanju CrCL bolnikov pred zdravljenjem z zdravilom Lixiana in med njim.

Okvara ledvic

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

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

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

Okvara jeter

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

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

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

Bolnike z zvišanimi jetrnimi encimi (ALT/AST >2 x ULN; ULN=upper level of normal – zgornja meja normalnih vrednosti) ali celotnim bilirubinom $\geq 1,5$ x ULN so izključili iz kliničnih preskušanj. Zato je treba zdravilo Lixiana pri tej skupini bolnikov previdno uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pred uvajanjem zdravila Lixiana je treba opraviti testiranje funkcije jeter.

Telesna masa

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

Starejši

Nikakršno zmanjševanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Spol

Nikakršno zmanjševanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

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

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravilo Lixiana in naslednje inhibitorje P-gp: ciklosporin, dronedaron, eritromicin ali ketokonazol, je priporočeni odmerek 30 mg zdravila Lixiana enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi amiodarona, kinidina ali verapamila ni potrebno nikakršno zmanjševanje odmerka (glejte poglavje 4.5).

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lixiana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija

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

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

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Klinično pomembna aktivna krvavitev.
- Bolezen jeter, ki je povezana z motnjami strjevanja krvi in s klinično pomembnim tveganjem za krvavitve.
- Poškodbe ali stanja, za katere se meni, da predstavljajo pomembno tveganje za velike krvavitve. To lahko vključuje aktivno ali nedavno razjedo v prebavilih, prisotno maligno neoplazmo z visokim tveganjem za krvavitve, nedavno poškodbo možganov ali hrbtenice, nedavni kirurški poseg na možganih, hrbtenici ali očeh, nedavno intrakranialno krvavitev, varice požiralnika ali sum nanje, arteriovenske nepravilnosti, žilne anevrizme ali velike intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti.
- Neobvladana težka hipertenzija.
- Sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom, npr. nefrakcioniranim heparinom, nizkomolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin in drugi), derivati heparina (fondaparinuks in drugi), peroralnimi antikoagulantmi (varfarin, dabigatran eteksilat, rivaroksaban, apiksaban in drugi) razen v posebnih primerih zamenjave peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja (glejte poglavje 4.2) ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra (glejte poglavje 4.5).

- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Nevarnost krvavitve

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

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

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

Antikoagulantnega delovanja edoksabana ni mogoče zanesljivo spremljati s standardnimi laboratorijskimi testi.

Specifičnega sredstva, ki bi nevtraliziralo antikoagulantni učinek edoksabana, nimamo na voljo (glejte poglavje 4.9).

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

Starejši

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

Okvara ledvic

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

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

Delovanje ledvic pri NVAF

Pri edoksabanu so v primerjavi z dobro vodenim zdravljenjem z varfarinom opazili trend v smeri zmanjševanja učinkovitosti ob zviševanju očistka kreatinina (glejte poglavje 5.1). Zato se pri bolnikih z NVAF in visokim očistkom kreatinina sme uporabljati edoksaban le po skrbni individualni presoji tveganja za trombembolijo in krvavitev.

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

Okvara jeter

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

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

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

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

Ukinitev zaradi operacije in drugih posegov

Če morate antikoagulacijo prekiniti, da se zmanjša nevarnost krvavitve pri kirurških ali drugih postopkih, zdravilo Lixiana ukinite, takoj ko je to mogoče, po možnosti pa vsaj 24 ur pred postopkom.

Pri odločanju, ali naj se poseg odloži na čas, ko bo minilo 24 ur od zadnjega odmerka zdravila Lixiana, je treba pretehtati zvečanje tveganja za krvavitve in nujnost posega. Po kirurških ali drugih postopkih je treba zdravilo Lixiana ponovno uvesti takoj, ko se vzpostavi zadostna hemostaza, pri čemer upoštevajte, da je čas do nastopa antikoagulantnega terapevtskega učinka edoksabana 1 - 2 uri. Če bolnik med kirurškim posegom ali po njem ne more jemati peroralnih zdravil, pride v poštev uporaba parenteralnega antikoagulantna, nato pa prehod na zdravilo Lixiana enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Antikoagulanti, antiagregacijska zdravila in trombolitiki

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na hemostazo, lahko zveča nevarnost krvavitve. Ta zdravila vključujejo acetilsalicilno kislino (ASA), inhibitorje trombocitov P2Y₁₂, druga antitrombotična sredstva, fibrinolitično terapijo in kronična nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (glejte poglavje 4.5).

Umetne srčne zaklopke in zmerna do težka mitralna stenoza

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

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

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

Bolniki z aktivnim rakom

Učinkovitosti in varnosti edoksabana v zdravljenju in/ali preprečevanju VTE pri bolnikih z aktivnim rakom niso ugotovili.

Laboratorijski koagulacijski parametri

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Inhibitorji P-gp

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

Uporabe edoksabana z drugimi inhibitorji P-gp, tudi z inhibitorji proteaze HIV, niso proučevali.

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

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

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

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

Spodbujevalci P-gp

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

Substrati P-gp

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

Antikoagulanti, antitrombocitna sredstva in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Antikoagulanti: sočasna uporaba edoksabana z drugimi antikoagulanti je kontraindicirana zaradi zvečane nevarnosti krvavitve (glejte poglavje 4.3).

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

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

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

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

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

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

Vpliv edoksabana na druga zdravila

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Lixiana nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost edoksabana so ovrednotili v dveh študijah 3. faze, v kateri je bilo vključenih 21.105 bolnikov z NVAF (študija ENGAGE AF-TIMI 48) in 8.292 bolnikov z VTE (GVT in PE) (študija Hokusai-VTE).

Povprečna izpostavljenost edoksabanu 60 mg (vključno z zmanjšanim odmerkom 30 mg) je bila 2,5 leta pri 7.012 bolnikih v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 in 251 dni pri 4.118 bolnikih v študiji Hokusai-VTE.

Neželene učinke je opazilo 2.256 (32,2 %) bolnikov, zdravljenih z edoksabanom 60 mg (zmanjšani odmerki 30 mg) v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 in 1.249 (30,3 %) v študiji Hokusai-VTE.

V obeh študijah so najpogostejši neželeni učinki v zvezi s krvavitvami z edoksabanom 60 mg po strokovni presoji vključevali krvavitve v mehkih tkivih kože (do 5,9 %) in epistakso (do 4,7 %), medtem ko je bila vaginalna krvavitev (9,0 %) najpogostejši s krvavitvijo povezan neželeni učinek samo v študiji Hokusai-VTE.

Krvavitev se lahko pojavi kjerkoli in je lahko težka in celo smrtna (glejte poglavje 4.4).

Drugi pogosti neželeni učinki pri edoksabanu so bili anemija, izpuščaji in nenormalni testi delovanja jeter.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 3 navaja seznam neželenih učinkov iz dveh ključnih študij 3. faze pri bolnikih z VTE (GVT in PE) (študija Hokusai-VTE) in AF (študija ENGAGE AF-TIMI 48), združenih za obe indikaciji. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti z uporabo naslednjega dogovora:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov za NVAF in VTE

Organski sistem	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija	pogosti
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost	občasni
anafilaktična reakcija	redki
alergijski edem	redki
Bolezni živčevja	
omotica	pogosti
glavobol	pogosti
intrakranialna krvavitev (ICH)	občasni
subarahnoidna krvavitev	redki
Očesne bolezni	
krvavitev v veznici/beločnici	občasni
znotrajočesna krvavitev	občasni

Organski sistem	Pogostnost
Srčne bolezni	
perikardna krvavitev	redki
Žilne bolezni	
druge krvavitve	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Epistaksa	pogosti
hemoptiza	občasni
Bolezni prebavil	
bolečine v trebuhu	pogosti
krvavitve v spodnjih prebavilih	pogosti
krvavitve v zgornjih prebavilih	pogosti
krvavitev v usta/žrelo	pogosti
Navzea	pogosti
retroperitonealna krvavitev	redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zvišan bilirubin v krvi	pogosti
zvišana gama-glutamil transferaza	pogosti
zvišana alkalna fosfataza v krvi	občasni
zvišane transaminaze	občasni
zvišana aspartat aminotransferaza	občasni
Bolezni kože in podkožja	
kožna krvavitev v mehkem tkivu	pogosti
Izpuščaj	pogosti
Pruritus	pogosti
urtikarija	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
intramuskularna krvavitev (brez utesnitvenega sindroma)	redki
znotraj sklepna krvavitev	redki
Bolezni sečil	
makroskopska hematurija/uretralna krvavitev	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	
vaginalna krvavitev ¹	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
krvavitev na mestu vboda	pogosti
Preiskave	
abnormalni testi delovanja jeter	pogosti

Organski sistem	Pogostnost
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
krvavitev na mestu operacije	občasni
subduralna krvavitev	redki
krvavitev pri posegu	redki

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

Opis izbranih neželenih učinkov

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

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

Ukrepi pri krvavitvah

Če se pri bolniku, ki prejema edoksaban, pojavi krvavitev, je treba naslednji odmerek edoksabana odložiti ali prekiniti zdravljenje, kot je ustrezno. Razpolovni čas edoksabana je približno 10 do 14 ur (glejte poglavje 5.2). Ukrepi pri krvavitvah morajo biti prilagojeni posamezniku glede na resnost in mesto krvavitve. Po potrebi se lahko uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje, kot je mehanska kompresija (n.pr. v primeru hude epistakse), kirurška hemostaza s postopki za nadzor krvavitev,

nadomeščanje tekočine in hemodinamska podpora, dajanje krvnih pripravkov (koncentrirani eritrociti ali sveža zamrznjena plazma, odvisno od prisotnosti anemije ali koagulopatije) ali trombocitov.

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antitrombotiki, oznaka ATC: B01AF03.

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

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

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

V kliničnofarmakoloških študijah so zdravi preiskovanci prejemali rivaroksaban 20 mg enkrat na dan, dabigatran 150 mg dvakrat na dan ali apiksaban 5 mg dvakrat na dan, ki mu je 4. dne sledil enkraten odmerek edoksabana 60 mg. Merili so vpliv na protrombinski čas (PT) in druge koagulacijske biomarkerje (n.pr. anti-FXa, aPTT). Po prehodu na edoksaban 4. dne je bil PT enak kot 3. dne pri rivaroksabanu in apiksabanu. Pri dabigatranu so opazili večjo aktivnost aPTT po uporabi edoksabana s predhodnim zdravljenjem z dabigatranom kot po zdravljenju samo z edoksabanom. Menijo, da je tako zaradi učinka "carry-over" zdravljenja z dabigatranom, vendar to ni podaljšalo časa krvavitve. Kadar bolnik prehaja s teh antikoagulantov na edoksaban, na podlagi teh podatkov lahko damo prvi odmerek edoksabana ob času naslednjega načrtovanega odmerka prejšnjega antikoagulanta (glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih embolij

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

V ključni študiji ENGAGE AF-TIMI 48 (s številom dogodkov omejena, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa dvojno prikrita študija 3. faze s paralelnimi skupinami) je bilo 21.105 preiskovancev s povprečnim rezultatom CHADS₂ 2,8, randomiziranih bodisi na skupino s terapijo z edoksabanom 30 mg enkrat na dan, bodisi na skupino s terapijo z edoksabanom 60 mg enkrat na dan bodisi z varfarinom. Preiskovancem v obeh skupinah zdravljenja z edoksabanom so odmerek prepolovili, če je bil prisoten eden ali več od naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerna okvara ledvic (CrCL 30 – 50 ml/min), majhna telesna masa (≤ 60 kg) ali sočasna uporaba specifičnih inhibitorjev P-gp (verapamil, kinidin, dronedaron).

Primarni kriterij učinkovitosti je bil sestavljen iz dogodkov možganske kapi in SEE. Sekundarni kriteriji učinkovitosti so vključevali: kombinacijo možganske kapi, SEE in kardiovaskularne (KV) smrtnosti; pomemben kardiovaskularen neželeni dogodek (MACE), ki je kombinacija ne-smrtnega miokardnega infarkta (MI), ne-smrtnih možganske kapi, ne-smrtnih SEE in smrti zaradi KV vzroka ali krvavitve; kombinacijo možganske kapi, SEE in smrtnosti ne glede na vzrok.

Mediana izpostavljenost zdravlilu v študiji za skupini, zdravljeni tako z edoksabanom 60 mg kot edoksabanom 30 mg, je bila 2,5 leta. Mediani čas spremljanja v študiji tako za skupino z edoksabanom 60 mg kot z edoksabanom 30 mg je bil 2,8 leta. Mediana izpostavljenost preiskovanec-leto je bila 15.471 in 15.840 za skupini, zdravljeni s 60 mg oziroma 30 mg; in mediano spremljanje preiskovanec-leto je bilo 19.191 in 19.216 za skupini, zdravljeni s 60 mg oziroma 30 mg.

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

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

Preglednica 4: Možganske kapi in sistemski embolični dogodki v študiji ENGAGE AF–TIMI 48 (mITT, med zdravljenjem)

Primarno končno stanje	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg) (N = 7.012)	Varfarin (N = 7.012)
Prva možganska kap/SEE^a		
n	182	232
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	1,18	1,50
HR (97,5% CI)	0,79 (0,63, 0,99)	
vrednost p za neinferiornost ^c	<0,0001	
Prva ishemična možganska kap		
n	135	144
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	0,87	0,93
HR (95 % CI)	0,94 (0,75, 1,19)	
Prva hemoragična možganska kap		
n	40	76
pogostnost dogodka (%/leto) ^b	0,26	0,49
HR (95 % CI)	0,53 (0,36, 0,78)	
Prvi SEE		
n (%/leto) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (95% CI)	0,62 (0,26, 1,50)	

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

- ^a Preiskovanec je lahko predstavljen v več vrstah.
- ^b Pogostnost dogodka (%/leto) je izračunana kot število dogodkov/izpostavljenost preiskovanec/leto.
- ^c Dvostranska vrednost p temelji na meji neinferiornosti 1,38.

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

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

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

Razmerje tveganja (edoksaban 60 mg proti varfarinu) za primarni končni opazovani dogodek v centrih s krajšim povprečnim časom INR v ciljnem območju (INR TTR) za varfarin je bilo 0,73 –0,80 za

najnižje 3 kvartile (INR TTR $\leq 57,7\%$ do $\leq 73,9\%$). V centrih z najboljšo kontrolo varfarinske terapije (4. kvartil z $> 73,9\%$ vrednosti INR v terapevtskem območju) je bilo 1,07.

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

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

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

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 do ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 do ≤ 90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 do ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 do ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Okrajšave: N = število preiskovancev; populacija mITT celotno obdobje študije; n = število bolnikov v podskupini

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

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

Preskus superiornosti so opravili na skupini ITT celotno obdobje študije.

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

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

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

Smrtnost ne glede na vzrok (po strokovni presoji) po podkategorijah ledvične funkcije (edoksaban proti varfarinu): 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)].

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

Podatki o učinkovitosti za kardiovaskularno smrtnost po strokovni presoji po podskupinah glede na ledvično funkcijo (edoksaban proti varfarinu): CrCL 30 do ≤ 50 ml/min [HR (95 % CI):

0,80 (0,65; 0,99)]; CrCL > 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)].

Varnost pri bolnikih z NVAF v študiji ENGAGE AF-TIMI 48

Primarni kriterij varnosti je bila velika krvavitev.

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

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

Preglednica 6: Krvavitveni dogodki v študiji ENGAGE AF-TIMI 48 – analiza varnosti med zdravljenjem

	Edoksaban 60 mg (30 mg zmanjšani odmerki) (N = 7.012)	Varfarin (N = 7.012)
Velika krvavitev		
n	418	524
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	2,75	3,43
HR (95 % CI)	0,80 (0,71, 0,91)	
vrednost p	0,0009	
ICH^b		
n	61	132
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	0,39	0,85
HR (95 % CI)	0,47 (0,34, 0,63)	
Smrtna krvavitev		
n	32	59
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	0,21	0,38
HR (95 % CI)	0,55 (0,36, 0,84)	
CRNM krvavitev		
n	1.214	1.396
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	8,67	10,15
HR (95 % CI)	0,86 (0,80, 0,93)	
Potrjena krvavitev ne glede na vrsto^c		
n	1.865	2.114
pogostnost dogodka (%/leto) ^a	14,15	16,40
HR (95 % CI)	0,87 (0,82, 0,92)	

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

- ^a Pogostnost dogodka (%/leto) je izračunana kot število dogodkov/izpostavljenost preiskovanskega leta.
- ^b ICH vključuje primarno hemoragično možgansko kap, subarahnoidno krvavitev, epi/subduralno krvavitev in ishemično možgansko kap s pomembno hemoragično pretvorbo. Vsi ICH-ji, o katerih so poročali na obrazcih potrjenih elektronskih obrazcev poročil o primerih (eCRF) cerebrovaskularnih in ne-intrakranialnih krvavitev, ki so jih potrjevalci potrdili, so zajeti v številu ICH.
- ^c Kakršna koli potrjena krvavitev zajema tiste, ki jih je potrjevalec opredelil kot klinično očitne.

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

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

Preglednica 7: Število velikih krvavitvenih dogodkov po kategorijah očistka kreatinina v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 do ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 do ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 do ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 do ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44; 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29; 1,15)

Preglednica 8: Število smrtnih krvavitvenih dogodkov po kategorijah očistka kreatinina v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 do ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 do ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 do ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 do ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Preglednica 9: Število intrakranialnih krvavitvenih dogodkov po kategorijah očistka kreatinina v študiji ENGAGE AF-TIMI 48, analiza varnosti med zdravljenjem^a

Podskupina CrCL (ml/min)	Edoksaban 60 mg (N = 7.012)			Varfarin (N = 7.012)			HR (95 % CI)
	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	n	število dogodkov	pogostnost dogodka (%/leto)	
≥ 30 do ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 do ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 do ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 do ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 do ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Okrajšave: N = število preiskovancev; populacija mITT celotno obdobje študije;

n = število bolnikov v podskupini

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

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

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

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

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

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

V ključni študiji Hokusai-VTE je bilo 8.292 preiskovancev randomiziranih na prejemanje začetne terapije s heparinom (enoksaparin ali nefrakcioniran heparin), ki mu je sledil edoksaban 60 mg enkrat na dan ali primerjalno zdravilo. V kraku s primerjalnim zdravilom so preiskovanci prejeli začetno heparinsko terapijo sočasno z varfarinom, titriranim na ciljno INR 2,0 do 3,0, ki mu je sledil samo varfarin. Zdravljenje je trajalo od 3 mesecev do 12 mesecev, trajanje je določil raziskovalec na podlagi bolnikove klinične slike.

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

Trajanje terapije je bilo vsaj 3 mesece pri 3.718 (91,6 %) preiskovancih, zdravljenih z edoksabanom, proti 3.727 (91,4 %) preiskovancih z varfarinom; vsaj 6 mesecev pri 3.495 (86,1 %) preiskovancih z edoksabanom proti 3.491 (85,6 %) preiskovancih z varfarinom; in 12 mesecev pri 1.643 (40,5 %) preiskovancih z edoksabanom proti 1.659 (40,4 %) preiskovancih z varfarinom.

Primarni kriterij učinkovitosti je bil recidiv simptomatskega VTE, po definiciji sestavljen iz recidivne simptomatske GVT, ne-fatalnega simptomatskega PE in fatalnega PE pri preiskovancih med 12-mesečnim obdobjem študije. Sekundarna kriterija učinkovitosti sta vključevala kombinacijo recidivnega VTE in smrtnosti ne glede na vzrok.

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

V študiji Hokusai-VTE (preglednica 10) je bilo dokazano, da je edoksaban neinferoren varfarinu glede primarnega kriterija učinkovitosti, recidivnega VTE, ki se je pojavil pri 130 od 4.118 preiskovancev (3,2 %) v skupini z edoksabanom proti 146 od 4.122 preiskovancev (3,5 %) v skupini z varfarinom [HR (95 % CI): 0,89 (0,70, 1,13); $p < 0,0001$ za neinferiornost]. V skupini z varfarinom je bil mediani TTR (čas v terapevtskem območju, INR 2,0 do 3,0) 65,6 %. Od preiskovancev s klinično sliko PE (z GVT ali brez nje), je imelo 47 (2,8 %) preiskovancev z edoksabanom oziroma 65 (3,9 %) preiskovancev z varfarinom recidivni VTE [HR (95 % CI): 0,73 (0,50, 1,06)].

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

Primarno končno stanje^a	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg) (N = 4.118)	Varfarin (N = 4.122)	Edoksaban proti varfarinu HR (95 % CI)^b vrednost p^c
Vsi preiskovanci s simptomatskim recidivnim VTE, ^c n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) vrednost p < 0,0001 (neinferiornost)
PE z GVT ali brez nje	73 (1,8)	83 (2,0)	
smrtni PE ali smrt, pri kateri PE ni mogoče izključiti	24 (0,6)	24 (0,6)	
ne-fatalna PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
samo GVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

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

- ^a Primarno končno stanje učinkovitosti je simptomatski recidivni VTE po strokovni presoji (t.j. končno stanje, sestavljeno iz GVT, ne-fatalne PE in fatalne PE).
- ^b HR, dvostranski CI temeljita na Coxovem regresijskem modelu proporcionalnih tveganj, vključno z zdravljenjem in naslednjimi randomizacijskimi stratifikacijskimi dejavniki kot sospremenljivkami: diagnoza ob prvem pregledu (PE z GVT ali brez nje, samo GVT), izhodiščni dejavniki tveganja (začasni dejavniki, vsi drugi) in potreba po odmerku edoksabana 30 mg / edoksabanu placebo ob randomizaciji (da/ne).
- ^c Vrednost p je za vnaprej določeno mejo neinferiornosti 1,5.

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

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

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

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

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

Varnost pri bolnikih z VTE (GVT in PE) v študiji Hokusai-VTE

Primarno končno stanje varnosti je bila klinično pomembna krvavitev (velika ali klinično pomembna, ki ni bila velika).

Preglednica 11 povzema po strokovni presoji krvavitvene dogodke za analizo varnosti med obdobjem zdravljenja.

Signifikantno bolj se je zmanjšalo tveganje pri edoksabanu kot pri varfarinu za primarno končno stanje varnosti klinično pomembne krvavitve, sestavljeno iz velike krvavitve ali klinično pomembne krvavitve, ki ni bila velika (CRNM), ki se je pojavila pri 349 od 4.118 preiskovancev (8,5 %) v skupini z edoksabanom in pri 423 od 4.122 preiskovancev (10,3 %) v skupini z varfarinom [HR (95 % CI): 0,81 (0,71, 0,94); p = 0,004 za superiornost].

Preglednica 11: Krvavitveni dogodki v študiji Hokusai-VTE – analiza varnosti med zdravljenjem^a

	Edoksaban 60 mg (zmanjšani odmerek 30 mg) (N = 4.118)	Varfarin (N = 4.122)
Klinično pomembna krvavitev (velika in CRNM),^b n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (95 % CI)	0,81 (0,71, 0,94)	
vrednost p	0,004 (za superiornost)	
Velika krvavitev n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (95 % CI)	0,84 (0,59, 1,21)	
ICH smrtna	0	6 (0,1)
ICH ne-fatalna	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM krvavitev		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (95 % CI)	0,80 (0,68, 0,93)	
Vse krvavitve		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
HR (95 % CI)	0,82 (0,75, 0,90)	

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

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

^b Primarno končno stanje varnosti: klinično pomembna krvavitev (sestavljena iz velike krvavitve in klinično pomembne krvavitve, ki ni bila velika).

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

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

Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija

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

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

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

Ta raziskovalna študija je pokazala majhno pogostnost velikih krvavitev, CRNM krvavitev in trombembolije v obeh skupinah zdravljenja v kontekstu kardioverzije.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z edoksabanom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje arterijske tromboze, zdravljenje trombembolije in preprečevanje trombembolije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Prevladujoča oblika v plazmi je nespremenjeni edoksaban. Edoksaban se presnavlja s hidrolizo (ki jo katalizira karboksilesteraza 1), konjugacijo ali oksidacijo s CYP3A4/5 (< 10 %). Edoksaban ima tri aktivne presnovke; prevladujoči presnovek (M-4), ki nastane s hidrolizo, je aktiven in pri zdravih osebah doseže manj kot 10 % izpostavljenosti izhodne spojine. Izpostavljenost drugim presnovkom je

manj kot 5 %. Edoksaban je substrat za iztočni prenašalec P-glikoprotein (P-gp), ni pa substrat za privzemne prenašalce, na primer za polipeptidni prenašalec organskih anionov OATP1B1, prenašalca organskih anionov OAT1 in OAT3 ali prenašalec organskih kationov OCT2. Njegov aktivni presnovek je substrat za OATP1B1.

Izločanje

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

Linearnost/Nelinearnost

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Spol

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

Etnični izvor

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

Okvara ledvic

Plazemska AUC pri preiskovancih z blago (CrCL > 50 - 80 ml/min), zmerno (CrCL 30 - 50 ml/min) oziroma hudo (CrCL < 30 ml/min, vendar ti preiskovanci niso bili na dializi) okvaro ledvic se je zvečala za 32 %, 74 % oziroma 72 % v primerjavi z osebami z normalno funkcijo ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic je presnovni profil spremenjen in nastaja večja količina aktivnih presnovkov.

Med koncentracijo edoksabana v plazmi in aktivnostjo proti faktorju Xa je bila linearna korelacija ne glede na funkcijo ledvic.

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

Populacijsko FK modeliranje kaže, da se v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo ledvic izpostavljenost pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CrCL 15 – 29 ml/min) približno podvoji.

Aktivnost proti faktorju Xa po kategorijah CrCL

V preglednici 12 je prikazana aktivnost edoksabana proti faktorju Xa po kategorijah CrCL za vsako indikacijo.

Preglednica 12: Aktivnost edoksabana proti faktorju Xa glede na očistek kreatinina

Odmerek edoksabana	CrCL (ml/min)	Aktivnost edoksabana proti faktorju Xa po odmerku (IE/ml) ¹	Aktivnost edoksabana proti faktorju Xa pred odmerkom (IE/ml) ²
mediana [razpon 2,5-97,5 %]			
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije: NVAf			
30 mg enkrat na dan	≥ 30 do ≤ 50	2,92 [0,33-5,88]	0,53 [0,11-2,06]
60 mg enkrat na dan*	> 50 do ≤ 70	4,52 [0,38-7,64]	0,83 [0,16-2,61]
	> 70 do ≤ 90	4,12 [0,19-7,55]	0,68 [0,05-2,33]
	> 90 do ≤ 110	3,82 [0,36-7,39]	0,60 [0,14-3,57]
	> 110 do ≤ 130	3,16 [0,28-6,71]	0,41 [0,15-1,51]
	> 130	2,76 [0,12-6,10]	0,45 [0,00-3,10]
Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovljene GVT in PE (VTE)			
30 mg enkrat na dan	≥ 30 do ≤ 50	2,21 [0,14-4,47]	0,22 [0,00-1,09]
60 mg enkrat na dan*	> 50 do ≤ 70	3,42 [0,19-6,13]	0,34 [0,00-3,10]
	> 70 do ≤ 90	2,97 [0,24-5,82]	0,24 [0,00-1,77]
	> 90 do ≤ 110	2,82 [0,14-5,31]	0,20 [0,00-2,52]
	> 110 do ≤ 130	2,64 [0,13-5,57]	0,17 [0,00-1,86]
	> 130	2,39 [0,10-4,92]	0,13 [0,00-2,43]

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

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

² Pred odmerkom ustreza C_{min}.

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

Hemodializa

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

Okvara jeter

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

Telesna masa

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

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

PT, INR, aPTT in anti-faktor Xa so v linearni korelaciji s koncentracijami edoksabana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

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

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

V raziskavah reprodukcije pri živalih so kunci kazali zvečano incidenco variacij žolčnika pri odmerku 200 mg/kg, kar je približno 65-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD), ki je 60 mg/dan in temelji na celotni telesni površini v mg/m². Zvečane izgube zarodkov po implantaciji so se pojavljale pri podganah pri odmerku 300 mg/kg/dan (približno 49-kratnik MRHD) in pri kuncih pri 200 mg/kg/dan (približno 65-kratnik MRHD).

Edoksaban se je izločal v mleko doječih podgan.

Ocena tveganja za okolje

Zdravilna učinkovina edoksabanijev tozilat je v okolju dolgo obstojna (za navodila za odstranjevanje glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol (E421)
predgelirani škrob
krospovidon
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
makrogol 8000
titanov dioksid (E171)
smukec
karnauba vosek
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/aluminija. Kartonske škatle s po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženimi tabletami.

Enoodmerni perforirani pretisni omoti iz PVC/aluminija s po 10 x 1, 50 x 1 in 100 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Nemčija

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. junij 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Lixiana na trg vsake države članice se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s komunikacijskimi mediji, načini distribucije in vsemi drugimi vidiki programa, s pristojnim nacionalnim organom.

Cilj izobraževalnega programa je zmanjševanje tveganja resnih krvavitev pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Lixiana, in sicer tako, da se zagotovi ozaveščanje zdravnikov, ki predpisujejo zdravilo, in podajanje smernic za ustrezno izbiro bolnikov, pravilno odmerjanje, pa tudi obvladovanje tveganja. Eden od ciljev programa je tudi zagotoviti, da bodo zdravstveni delavci, ki nameravajo predpisovati zdravilo Lixiana, vedeli za kartico z opozorili za bolnika in da bodo vedeli, da morajo kartico dati vsakemu bolniku, ki se bo zdravil z zdravilom Lixiana, in jo skupaj z njim pregledati.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, v kateri se bo tržilo zdravilo Lixiana, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Lixiana, prejeli naslednje izobraževalne materiale:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- smernice za predpisovanje za zdravstvene delavce;
- kartico z opozorili za bolnika.

Smernice za predpisovanje za zdravstvene delavce morajo vsebovati naslednje ključne elemente:

- pomembne informacije o tveganju krvavitev;
- podrobnosti populacije, ki je potencialno izpostavljena večjemu tveganju za krvavitve;
- kontraindikacije;
- priporočila za prilaganje odmerjanja pri skupinah bolnikov z zvečanim tveganjem, vključno z bolniki z okvaro ledvic ali jeter, majhno telesno maso in s tistimi, ki sočasno uporabljajo nekatere inhibitorje P-gp;
- smernice za prehajanje z zdravljenja in na zdravljenje z zdravilom Lixiana;
- smernice glede operacij ali invazivnih posegov in smernice za začasno ukinitvev zdravila;
- obvladovanje prevelikega odmerjanja in krvavitev;
- uporaba koagulacijskih testov in njihova interpretacija;
- da morajo vsi bolniki prejeti kartico z opozorili za bolnika in da jim moramo svetovati o:
 - znakih ali simptomih krvavitve in o tem, kdaj je treba poiskati zdravniško pomoč,
 - pomembnosti jemanja zdravila po zdravnikovih navodilih,
 - o potrebi, da imajo kartico z opozorili za bolnika vedno s seboj,
 - o potrebi, da obvestijo zdravstvene delavce, da jemljejo zdravilo Lixiana, če je pri njih potrebna kakršna koli operacija ali invaziven poseg.

Kartica z opozorili za bolnika mora vsebovati naslednja ključna varnostna sporočila:

- o znakih ali simptomih krvavitve in o tem, kdaj je treba poiskati zdravniško pomoč;
- o pomembnosti jemanja zdravila po zdravnikovih navodilih;
- o potrebi, da imajo kartico z opozorili za bolnika vedno s seboj;
- o potrebi, da obvestijo zdravstvene delavce, da jemljejo zdravilo Lixiana, če je pri njih potrebna kakršna koli operacija ali invaziven poseg.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA (KARTONSKA ŠKATLA) ZA 15 MG

1. IME ZDRAVILA

Lixiana 15 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg edoksabana (v obliki edoksabanijevega tozilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
10 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/993/001 10 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/016 10 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lixiana 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

NN: PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Z 10 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI ZA 15 MG

1. IME ZDRAVILA

Lixiana 15 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi-Sankyo (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

ENOODMERNI PRETISNI OMOT (10 x 1 TABLETA) ZA 15 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lixiana 15 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi-Sankyo (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA (KARTONSKA ŠKATLA) ZA 30 MG****1. IME ZDRAVILA**

Lixiana 30 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg edoksabana (v obliki edoksabanijevega tozilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
10 x 1 filmsko obložena tableta
50 x 1 filmsko obložena tableta
100 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/993/002	10 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/004	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/005	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/006	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/007	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/008	60 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/009	84 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/010	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/011	98 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/012	100 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/013	10 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/15/993/014	50 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/15/993/015	100 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lixiana 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Z 10 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI ZA 30 MG

1. IME ZDRAVILA

Lixiana 30 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi-Sankyo (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S 14 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI ZA 30 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lixiana 30 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi-Sankyo (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

PON, TOR, SRE, ČET, PET, SOB, NED

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

ENOODMERNI PRETISNI OMOT (10 x 1 TABLETA) ZA 30 MG

1. IME ZDRAVILA

Lixiana 30 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi-Sankyo (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA (KARTONSKA ŠKATLA) ZA 60 MG****1. IME ZDRAVILA**

Lixiana 60 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg edoksabana (v obliki edoksabanijevega tozilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
10 x 1 filmsko obložena tableta
50 x 1 filmsko obložena tableta
100 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/993/003 10 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/017 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/018 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/019 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/020 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/021 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/022 84 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/023 90 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/024 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/025 100 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/993/026 10 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/15/993/027 50 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/15/993/028 100 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lixiana 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Z 10 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI ZA 60 MG

1. IME ZDRAVILA

Lixiana 60 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi-Sankyo (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S 14 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI ZA 60 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lixiana 60 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi-Sankyo (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

PON, TOR, SRE, ČET, PET, SOB, NED

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

ENOODMERNI PRETISNI OMOT (10 x 1 TABLETA) ZA 60 MG

1. IME ZDRAVILA

Lixiana 60 mg filmsko obložene tablete
edoksaban

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi-Sankyo (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

KARTICA Z OPOZORILI ZA BOLNIKA

KARTICA Z OPOZORILI ZA BOLNIKA

Zdravilo Lixiana

filmsko-obložene tablete
edoksaban

To kartico imejte vedno pri sebi.

Pred vsakim zdravljenjem ali medicinskim posegom jo pokažite zdravstvenemu delavcu, farmacevtu, kirurgu ali zobozdravniku.

INFORMACIJE O BOLNIKU

Ime bolnika:

Datum rojstva:

V nujnem primeru se obrnite na:

Ime:

Telefonska številka:

INFORMACIJE O ZDRAVLJENJU

(Izpolni zdravnik.)

Zdravilo Lixiana je bilo predpisano v enkratnem dnevnem odmerku: mg

Datum začetka zdravljenja: / (mm/l)

Krvna skupina:

Druga zdravila/zdravstvena stanja:

INFORMACIJE O PREDPISOVALCU

Za več informacij ali v nujnem primeru se obrnite na:

Ime zdravnika:

Telefonska številka, žig ambulante:

Podpis zdravnika:

INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE

- Zdravilo Lixiana je peroralen zaviralec antikoagulacijskega faktorja Xa.
- Če je potreben invaziven poseg, je treba prenehati z uporabo zdravila Lixiana vsaj 24 ur pred njim, med posegom pa je potrebna ustrezna mera previdnosti.
- Zdravilo Lixiana lahko zveča tveganje za krvavitev. V primeru klinično pomembne krvavitve takoj prenehajte z zdravljenjem.

- Koagulacijski testi, kot so INR, protrombinski čas (PT) ali aktivirani delni tromboplastinski čas (aPTT), niso uporabni za merjenje učinka zdravila Lixiana. Vendar pa lahko kalibrirani test proti faktorju anti-Xa pomaga pri sprejemanju informiranih kliničnih odločitev.

Za več informacij glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Daiichi Sankyo [LOGOTIP]

INFORMACIJE O VAŠEM ZDRAVLJENJU

Predpisali so vam zdravilo Lixiana, zdravilo proti strjevanju krvi, ki redči kri in vas pomaga zaščititi pred krvnimi strdki. Pomembno je, da zdravilo jemljete točno tako, kot vam je naročil zdravnik.

- Če pozabite vzeti odmerek zdravila, ga takoj vzemite in naslednji dan nadaljujte kot ponavadi - v istem dnevu ne smete dvakrat vzeti predpisanega odmerka.
- Pred začetkom jemanja katerega koli drugega zdravila (vključno z zdravili, ki jih dobite brez recepta) se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravila Lixiana ne nehajte jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, saj lahko to zveča vaše tveganje za nastanek krvnega strdka.
- Preberite navodila za uporabo zdravila za bolnika, ki ga boste našli v vsakem pakiranju zdravila Lixiana.

KDAJ JE TREBA POISKATI ZDRAVNIŠKI NASVET?

TVEGANJE ZA KRVAVITEV

Jemanje zdravil proti strjevanju krvi, kot je zdravilo Lixiana, lahko zveča vaše tveganje za krvavitev. Zato je pomembno, da poznate morebitne znake in simptome krvavitve in da se **takoj** pogovorite z zdravnikom, če opazite kar koli od naslednjega:

- modrice ali krvavitev pod kožo,
- kri v urinu,
- izkašljevanje krvi,
- bruhanje krvi ali snovi, ki je videti kot kavna usedlina,
- krvavitve iz nosu ali iz ureznin, ki dolgo ne prenehajo krvaveti,
- blato barve katrana,
- omotičnost ali nenaden glavobol,
- nepojasnjeno utrujenost ali
- neobičajno krvavitev iz nožnice, vključno z močnejšo ali dlje trajajočo menstruacijo.

Če opazite kateri koli nenavaden simptom, se pogovorite z zdravnikom.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lixiana 15 mg filmsko obložene tablete
Lixiana 30 mg filmsko obložene tablete
Lixiana 60 mg filmsko obložene tablete
Edoksaban

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lixiana in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lixiana
3. Kako jemati zdravilo Lixiana
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lixiana
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lixiana in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina zdravila Lixiana je edoksaban, ki sodi v skupino zdravil, imenovano antikoagulantni. To zdravilo pomaga preprečevati nastanek krvnih strdkov. Zdravilo deluje tako, da zavira aktivnost faktorja Xa, ki je pomembna komponenta strjevanja krvi.

Zdravilo Lixiana se pri odraslih uporablja:

- **za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v možganih** (možganska kap) **in drugih krvnih žilah telesa**, če imajo obliko nerednega srčnega ritma, ki se imenuje nevalvularna atrijska fibrilacija, in vsaj še en dodaten dejavnik tveganja.
- **za zdravljenje krvnih strdkov v venah nog** (globoka venska tromboza) **in v žilah v pljučih** (pljučna embolija) ter za **preprečevanje ponovitve krvnih strdkov** v žilah nog in/ali v pljučih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lixiana

Ne jemljite zdravila Lixiana:

- če ste alergični na edoksaban ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če aktivno krvavite,
- če imate bolezen ali stanje, ki poveča tveganje za hude krvavitve (n.pr. razjedo želodca, poškodbo ali krvavitev v možganih ali nedavni kirurški poseg na možganih ali očeh),
- če jemljete druga zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (n.pr. varfarin, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ali heparin), razen pri spremembi/zamenjavi antikoagulacijskega zdravljenja ali ko dobivate heparin skozi venski ali arterijski kateter za vzdrževanje prehodnosti katetra,
- če imate bolezen jeter, ki lahko zveča tveganje za krvavitve,
- če imate nekontroliran visok krvni tlak,
- če ste noseči ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Lixiana se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom,

- če imate zvečano tveganje krvavitve, kar bi bilo možno, če imate katero od naslednjih bolezni:
 - končni stadij bolezni ledvic ali če ste na dializi,
 - huda bolezen jeter,
 - motnje strjevanja krvi,
 - problem s krvnimi žilami vašega očesnega ozadja (retinopatija),
 - nedavna krvavitev v vaših možganih (intrakranialna ali intracerebralna krvavitev),
 - težave s krvnimi žilami v vaših možganih ali hrbtenjači.
- če imate mehanično srčno zaklopko.

Zdravilo Lixiana 15 mg se uporablja samo, kadar bolnik prehaja z zdravljenja z zdravilom Lixiana 30 mg na zdravljenje z antagonistom vitamina K (npr. varfarin) (glejte poglavje 3: Kako jemati zdravilo Lixiana).

Če je pri vas potreben kirurški poseg:

Zelo pomembno je, da zdravilo Lixiana pred kirurškim posegom in po njem jemljete natančno ob predpisanem času, kot vam je svetoval zdravnik. Če je mogoče, nehajte jemati zdravilo Lixiana vsaj 24 ur pred operacijo. Zdravnik bo določil, kdaj boste spet začeli jemati zdravilo Lixiana.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Lixiana se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Na voljo ni podatkov o uporabi zdravila pri otrocih in mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo Lixiana

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če jemljete:

- katero od zdravil proti glivičnim okužbam (n.pr. ketokonazol),
- zdravila za zdravljenje nenormalnega bitja srca (n.pr. dronedaron, kinidin, verapamil),
- druga zdravila za zmanjševanje strjevanja krvi (n.pr. heparin, klopidogrel ali antagoniste vitamina K, n.pr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon ali dabigatran, rivaroksaban, apiksaban),
- antibiotična zdravila (n.pr. eritromicin),
- zdravila za preprečevanje zavrnitve organov po presaditvi (n.pr. ciklosporin),
- protivnetna zdravila in zdravila za lajšanje bolečin (n.pr. naproksen ali acetilsalicilno kislino (aspirin)),

se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Lixiana, ker zgoraj navedena zdravila lahko zvečajo učinke zdravila Lixiana in možnost neželene krvavitve. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje z zdravilom Lixiana in ali je pri vas potreben nadzor.

Če jemljete:

- zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital),
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri anksioznosti in blagi depresiji,
- antibiotik rifampicin.

Če se karkoli od naštetega nanaša na vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste začeli jemati zdravilo Lixiana, ker se učinek zdravila Lixiana lahko zmanjša. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete zdravljenje z zdravilom Lixiana in ali je pri vas potreben nadzor.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Lixiana, če ste noseči ali dojite. Če obstaja možnost, da bi lahko zanosili, jemljite zanesljivo kontracepcijsko sredstvo, ko jemljete zdravilo Lixiana. Če med jemanjem zdravila Lixiana, zanosite, to nemudoma povejte svojemu zdravniku, ki bo odločil, kako vas bo treba zdraviti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Lixiana nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. Kako jemati zdravilo Lixiana

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila jemati

Priporočeni odmerek je ena **60-miligramska** tableta enkrat na dan.

- Če imate okvaro delovanja ledvic, vam bo mogoče zdravnik zmanjšal odmerek na eno **30-miligramsko** tableto enkrat na dan.
- Če je vaša telesna masa **60 kg ali manj**, je priporočeni odmerek ena **30-miligramska** tableta enkrat na dan.
- Če vam je zdravnik predpisal zdravila, ki so znana pod imenom zaviralci P-gp: ciklosporin, dronedaron, eritromicin ali ketokonazol, je priporočeni odmerek ena **30-miligramska** tableta enkrat na dan.

Kako jemati tableto

Tableto pogoltnite po možnosti z vodo.

Zdravilo Lixiana lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Vaš zdravnik lahko spremeni vaše antikoagulantno zdravljenje takole:

Prehod z antagonistov vitamina K (n.pr. varfarina) na zdravilo Lixiana

Prenehajte jemati antagonist vitamina K (n.pr. varfarin). Zdravnik vam bo moral narediti preiskave krvi in vam bo naročil, kdaj začnete jemati zdravilo Lixiana.

Prehod s peroralnih antikoagulantov, ki niso antagonisti vitamina K (dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban) na zdravilo Lixiana

Prenehajte jemati prejšnja zdravila (n.pr. dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban) in začnite jemati zdravilo Lixiana ob času naslednjega načrtovanega odmerka.

Prehod s parenteralnih antikoagulantov (n.pr. heparina) na zdravilo Lixiana

Prenehajte uporabljati antikoagulant (n.pr. heparin) in začnite jemati zdravilo Lixiana ob času naslednjega načrtovanega odmerka antikoagulanta.

Prehod z zdravila Lixiana na antagonist vitamina K (n.pr. varfarin)

Če trenutno jemljete 60 mg zdravila Lixiana:

Zdravnik vam bo naročil, da zmanjšajte odmerek zdravila Lixiana na 30-miligramsko tableto enkrat na dan in jo jemljite skupaj z antagonistom vitamina K (n.pr. varfarinom). Zdravnik vam bo moral narediti preiskave krvi in vam bo naročil, kdaj prenehajte jemati zdravilo Lixiana.

Če trenutno jemljete 30 mg (zmanjšani odmerek) zdravila Lixiana:

Zdravnik vam bo naročil, da zmanjšajte odmerek zdravila Lixiana na 15-miligramsko tableto enkrat na dan in jo jemljite skupaj z antagonistom vitamina K (n.pr. varfarinom). Zdravnik vam bo moral narediti preiskave krvi in vam bo naročil, kdaj prenehajte jemati zdravilo Lixiana.

Prehod z zdravila Lixiana na peroralne antikoagulante, ki niso antagonisti vitamina K (dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban)

Prenehajte jemati zdravilo Lixiana in začnite jemati peroralni antikoagulant, ki ni antagonist vitamina K (n.pr. dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban) ob času naslednjega načrtovanega odmerka zdravila Lixiana.

Prehod z zdravila Lixiana na parenteralne antikoagulante (n.pr. heparin)

Prenehajte jemati zdravilo Lixiana in začnite uporabljati parenteralni antikoagulant (n.pr. heparin) ob času naslednjega načrtovanega odmerka zdravila Lixiana.

Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija:

Če je vaš nenormalen srčni utrip treba povrniti na normalnega s postopkom, ki mu pravimo kardioverzija, vzemite zdravilo Lixiana takrat, kot vam je naročil zdravnik, da preprečite krvne strdke v možganih in krvnih žilah drugod po vašem telesu.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lixiana, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Lixiana, to takoj povejte zdravniku.

Če vzamete več zdravila Lixiana, kot je priporočeno, imate lahko zvečano tveganje krvavitev.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lixiana

Vzemite tableto takoj in potem naslednjega dne nadaljujte z jemanjem tablete enkrat na dan kot navadno. Ne vzemite dvojnega odmerka istega dne, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Lixiana

Ne prenehajte jemati zdravila Lixiana, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, ker zdravilo Lixiana zdravi in preprečuje resne bolezni.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Kot druga podobna zdravila (zdravila, ki zmanjšujejo strjevanje krvi) lahko zdravilo Lixiana povzroči krvavitev, ki je lahko celo smrtno nevarna. V nekaterih primerih krvavitev mogoče ni očitna.

Če opazite pri sebi kakšno krvavitev, ki se ne ustavi sama od sebe, ali če opazite znake čezmerne krvavitve (hudo oslabelost, utrujenost, bledico, omotico, glavobol ali otekanje brez jasnega vzroka), se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik se lahko odloči, da vas bo natančno opazoval ali vam spremenil zdravilo.

Celoten seznam možnih neželenih učinkov:

Pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečine v trebuhu,
- nenormalni izvidi krvnih preiskav delovanja jeter,
- krvavitve v koži ali pod kožo,
- anemija (slabokrvnost, pomanjkanje rdečih krvničk),
- krvavitev iz nosu,
- krvavitev iz nožnice,
- izpuščaj,
- krvavitev v črevesu,
- krvavitev iz ust in/ali žrela,
- kri, najdena v vašem urinu,
- krvavitev po poškodbi (vbodljaj),
- krvavitev v želodcu,
- omotica,
- slabost,
- glavobol,
- srbenje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- druge vrste krvavitev,
- krvavitve v očeh,
- krvavitev iz kirurške rane po operaciji,
- kri v izpljunku pri kašljanju,
- krvavitev v možganih,
- alergijska reakcija,
- koprivnica.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- krvavitev v mišicah,
- krvavitev v sklepih,
- krvavitev v trebuhu,
- krvavitev v srcu,
- znotrajlobanjska krvavitev,
- krvavitev po kirurškem postopku.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lixiana

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lixiana

- Zdravilna učinkovina je edoksaban (v obliki edoksabanijevega tozilata).
Lixiana 15 mg: ena tableta vsebuje 15 mg edoksabana (v obliki edoksabanijevega tozilata).
Lixiana 30 mg: ena tableta vsebuje 30 mg edoksabana (v obliki edoksabanijevega tozilata).
Lixiana 60 mg: ena tableta vsebuje 60 mg edoksabana (v obliki edoksabanijevega tozilata).
- Druge sestavine zdravila so:
Lixiana 15 mg: jedro tablete: manitol (E421), predgelirani škrob, krospovidon, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat (E470b);
Lixiana 30 mg: jedro tablete: manitol (E421), predgelirani škrob, krospovidon, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat (E470b);
Lixiana 60 mg: jedro tablete: manitol (E421), predgelirani škrob, krospovidon, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat (E470b).
- Filmska obloga:
Lixiana 15 mg: hipromeloza (E464), makrogol 8000, titanov dioksid (E171), smukec, karnauba vosek, rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172);
Lixiana 30 mg: hipromeloza (E464), makrogol 8000, titanov dioksid (E171), smukec, karnauba vosek, rdeči železov oksid (E172);
Lixiana 60 mg: hipromeloza (E464), makrogol 8000, titanov dioksid (E171), smukec, karnauba vosek, rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Lixiana in vsebina pakiranja

Lixiana 15 mg filmsko obložene tablete so oranžne, okrogle, premera 6,7 mm, z vtisnjenim napisom "DSC L15" na eni strani.

Na voljo so v pretisnih omotih v kartonskih škatlah s po 10 filmsko obloženimi tabletami ali v enoodmernih pretisnih omotih v kartonskih škatlah s po 10 x 1 filmsko obloženo tableto.

Lixiana 30 mg filmsko obložene tablete so rožnate, okrogle, premera 8,5 mm, z vtisnjenim napisom "DSC L30" na eni strani.

Na voljo so v pretisnih omotih v kartonskih škatlah s po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženimi tabletami ali v enoodmernih pretisnih omotih v kartonskih škatlah s po 10 x 1, 50 x 1 ali 100 x 1 filmsko obloženo tableto.

Lixiana 60 mg filmsko obložene tablete so rumene, okrogle, premera 10,5 mm, z vtisnjenim napisom "DSC L60" na eni strani.

Na voljo so v pretisnih omotih v kartonskih škatlah s po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženimi tabletami ali v enoodmernih pretisnih omotih v kartonskih škatlah s po 10 x 1, 50 x 1 ali 100 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Nemčija

Izdelovalec

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300

España

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

France

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888-5300

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00

Österreich

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 (2) 58282010

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Za podrobne informacije o tem zdravilu s pametnim telefonom poskenirajte spodnjo kodo QR. Te informacije so na voljo tudi na naslednji povezavi: www.dspatient.eu.

Koda QR bo dodana naknadno.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.