

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ендора 30 mg филмирани таблетки
Endora 30 mg film-coated tablets

Ендора 60 mg филмирани таблетки
Endora 60 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2025-0332/33
Разрешение №	70540-1, 19-11-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	✓

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ендора 30 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 40,41 mg едоксабан тозилат монохидрат (edoxaban tosilate monohydrate), еквивалент на 30 mg едоксабан (edoxaban).

Ендора 60 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 80,82 mg едоксабан тозилат монохидрат (edoxaban tosilate monohydrate), еквивалент на 60 mg едоксабан (edoxaban).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Ендора 30 mg филмирани таблетки:

Розови, кръгли (диаметър 8,5 mm), двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "30" от едната страна и гладки от другата страна.

Ендора 60 mg филмирани таблетки:

Жълти, кръгли (диаметър 10,5 mm), двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "60" от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ендора е показан за профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (НКПМ) с един или повече рискови фактори като застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години, захарен диабет, предшестващ инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА).

Ендора е показан за лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробна емболия (БЕ) и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни (вж. точка 4.4 за хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на инсулт и системна емболия



Препоръчваната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно.
Лечението с едоксабан при пациенти с НКПМ трябва да е продължително.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращ ДВТ и БЕ (венозен тромбоемболизъм, ВТЕ)

Препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно след началната доза парентерален антикоагулант за най-малко 5 дни (вж. точка 5.1). Едоксабан и първоначалният парентерален антикоагулант не трябва да се прилагат едновременно.

Продължителността на терапията при ДВТ и БЕ (ВТЕ) и профилактиката на рецидивираща ВТЕ трябва да бъдат определени индивидуално след внимателна преценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4). Кратката продължителност на терапията (най-малко 3 месеца) трябва да се основава на преходни рискови фактори (напр. скорошна хирургична намеса, травма, имобилизиране), а по-голямата продължителност трябва да се основава на постоянни рискови фактори или идиопатични ДВТ или БЕ.

За НКПМ и ВТЕ препоръчителната доза е 30 mg едоксабан веднъж дневно при пациенти с един или повече от следните клинични фактори:

- Умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL) 15 - 50 ml/min);
- Ниско телесно тегло ≤ 60 kg;
- Едновременна употреба на следните инхибитори на Р-гликопротеин (Р-р): циклоспорин, дронедарон, еритромицин или кетоконазол.

Таблица 1: Обобщение на дозировката при НКПМ и ВТЕ (ДВТ и БЕ)

Обобщени насоки за дозиране		
Препоръчителна доза		60 mg едоксабан веднъж дневно
Препоръка за дозата за пациенти с един или повече от следните клинични фактори:		
Бъбречно увреждане	Умерено тежко или тежко (CrCL 15 – 50 ml/min)	30 mg едоксабан веднъж дневно
Ниско телесно тегло	≤ 60 kg	
Инхибитори на Р-р	Циклоспорин, дронедарон, еритромицин, кетоконазол	

Пропусната доза

Ако се пропусне доза едоксабан, дозата трябва да се приеме незабавно и след това да се продължи на следващия ден с препоръчания прием веднъж дневно. Пациентът не трябва да приема двойна на предписаната доза в същия ден, за да компенсира пропуснатата доза.

Преминаване на и от едоксабан

Продължението на антикоагулантната терапия е важна при пациенти с НКПМ и ВТЕ. Възможно е да има ситуации, които налагат промяна на антикоагулантната терапия (Таблица 2).

Таблица 2: Промяна на терапията

Преминаване на едоксабан		
От	На	Препоръка
Антагонист на витамин К (АВК)	Едоксабан	Да се спре АВК и да се започне едоксабан, когато международното нормализирано съотношение (INR) е $\leq 2,5$.
Перорални антикоагуланти,		Да се спре дабигатран, ривароксабан или

различни от АВК • дабигатран • ривароксабан • апиксабан	Едоксабан	апиксабан и да се започне едоксабан по времето за следващата доза от пероралния антикоагулант (вж. точка 5.1).
Парентерални антикоагуланти	Едоксабан	Тези лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно. Подкожен антикоагулант (напр. хепарин с ниско молекулярно тегло (НМТХ), фондапаринукс): Да се спре подкожният антикоагулант и да се започне едоксабан по времето за следващата планирана доза подкожен антикоагулант. Интравенозен нефракциониран хепарин (НФХ): Да се спре инфузията и да се започне едоксабан 4 часа по-късно.

Преминаване от едоксабан		
От	На	Препоръка
Едоксабан	Антагонист на витамин К (АВК)	Съществува възможност за неадекватна антикоагулация по време на преминаването от едоксабан на АВК. Трябва да се осигури продължителна адекватна антикоагулация по време на каквото и да е преминаване на алтернативен антикоагулант. <i>Възможност за перорално лечение:</i> За пациентите с настояща доза от 60 mg, да се прилага доза едоксабан 30 mg веднъж дневно заедно с подходяща доза АВК. За пациенти с настояща доза 30 mg (за един или повече от следните клинични фактори: умерено тежка степен до тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL 15 - 50 ml/min), ниско телесно тегло или употреба на определени инхибитори на P-гр), да се прилага едоксабан в доза 15 mg веднъж дневно, заедно с подходяща доза АВК. Пациентите не трябва да приемат натоварваща доза от АВК, за да се постигне незабавно стабилно INR между 2 и 3. Препоръчва се да се има предвид поддържащата доза АВК и дали пациентът е приемал АВК преди или да се използва валиден алгоритъм за лечение с АВК, обусловен от INR, в съответствие с местната практика. След като се постигне $INR \geq 2,0$, едоксабан трябва да се спре. Повечето пациенти (85%) трябва да са в състояние да постигнат $INR \geq 2,0$ в рамките на 14 дни от едновременното приложение на едоксабан и АВК. След 14 дни се препоръчва едоксабан да се спре, а титрирането



		на АВК да се продължи, за да се постигне INR между 2 и 3. Препоръчва се през първите 14 дни от едновременното лечение, INR да се измерва поне 3 пъти непосредствено преди приемане на ежедневната доза от едоксабан, за да се сведе до минимум влиянието на едоксабан върху измерените стойности на INR. Едновременно прилаганите едоксабан и АВК могат да увеличат INR след дозата едоксабан до 46%. <i>Възможност за парентерално лечение:</i> Да се спре едоксабан и да се прилагат парентерален антикоагулант и АВК по времето за следващата планирана доза едоксабан. След като се постигне стабилно INR от $\geq 2,0$, парентералният антикоагулант трябва да се спре и да се продължи АВК.
Едоксабан	Перорални антикоагуланти, различни от АВК	Да се спре едоксабан и да се започне антикоагулант, който не е антагонист на витамин К, по времето за следващата планирана доза от едоксабан.
Едоксабан	Парентерални антикоагуланти	Тези средства не трябва да се прилагат едновременно. Да се спре едоксабан и да се започне парентерален антикоагулант по времето за следващата планирана доза от едоксабан.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо намаляване на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане:

Бъбречната функция трябва да се оцени при всички пациенти, като се изчисли креатининовия клирънс (CrCL) преди започване на лечението с едоксабан, за да се изключат пациентите с терминална бъбречна недостатъчност (т.е. CrCL < 15 ml/min), да се използва правилната доза едоксабан при пациенти с CrCL 15 – 50 ml/min (30 mg веднъж дневно), при пациенти с CrCL > 50 ml/min (60 mg веднъж дневно) и когато се взема решение за използването на едоксабан при пациенти с повишен креатининов клирънс (вж. точка 4.4).

Бъбречната функция трябва да се оцени и когато се подозира промяна в бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация и в случай на едновременно използване на някои лекарствени продукти).

Методът, използван за оценка на бъбречната функция (CrCL в ml/min) по време на клиничното разработване на едоксабан, е методът на Cockcroft-Gault. Формулата е следната:

- За креатинин в $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{възраст [години]}) \times \text{тегло [kg]} (\times 0,85 \text{ за жени})}{\text{серумен креатинин } [\mu\text{mol/l}]}$$

- За креатинин в mg/dl:



$$\frac{(140 - \text{възраст [години]}) \times \text{тегло [kg]} (\times 0,85 \text{ за жени})}{72 \times \text{серумен креатинин [mg/dl]}}$$

Методът се препоръчва, когато се оценява CrCL при пациенти преди и по време на лечението с едоксабан.

При пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (CrCL > 50 – 80 ml/min) препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно.

При пациенти с умерено тежка степен или тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL 15 – 50 ml/min) препоръчителната доза е 30 mg едоксабан веднъж дневно (вж. точка 5.2).

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) (CrCL < 15 ml/min) или на диализа не се препоръчва употребата на едоксабан (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Едоксабан е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и риск от клинично значимо кървене (вж. точка 4.3).

Едоксабан не се препоръчва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с лека до умерено тежка степен на чернодробно увреждане, препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно (вж. точка 5.2). Едоксабан трябва да се прилага предпазливо при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Пациентите с повишени чернодробни ензими (ALT/AST > 2 x ULN (горната граница на нормата)) или общ билирубин ≥ 1,5 x ULN са изключени в клиничните изпитвания. Следователно едоксабан трябва да се използва предпазливо при тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2). Преди да се започне едоксабан, трябва да се извършат изследвания на чернодробната функция.

Телесно тегло

За пациенти с телесно тегло ≤ 60 kg препоръчителната доза е 30 mg едоксабан веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Пол

Не е необходимо никакво понижение в дозата (вж. точка 5.2).

Едновременна употреба на едоксабан с инхибитори на Р-глицопротеина (Р-gp)

При пациенти, приемащи едновременно едоксабан и следните инхибитори на Р-gp: циклоспорин, дронедарон, еритромицин или кетоконазол, препоръчителната доза е 30 mg едоксабан веднъж дневно (вж. точка 4.5).

Не е необходимо понижение на дозата за едновременна употреба на амиодарон, хинидин или верапамил (вж. точка 4.5).

Не е проучвана употребата на едоксабан с други инхибитори на Р-gp, включително HIV протеазни инхибитори.

Педиатрична популация

Едоксабан не се препоръчва за употреба при деца и юноши от раждането до 18-годишна възраст. Б потвърдено ВТЕ (БЕ и/или ДВТ) събитие, тъй като ефикасността не е установена. Наличните данни при пациенти с ВТЕ са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.



Пациенти подложени на кардиоверзия

Приемането на едоксабан може да започне или да продължи при пациенти, които може да се нуждаят от кардиоверзия. За трансезофагеална ехокардиограма (ТЕЕ) кардиоверсия при пациенти, които не са лекувани преди това с антикоагуланти, лечението с едоксабан трябва да започне най-малко 2 часа преди кардиоверзия, за да се осигури адекватна антикоагулация (вж. точки 5.1 и 5.2). Кардиоверзията трябва да се извърши не по-късно от 12 часа след приема на доза едоксабан в деня на процедурата.

За всички пациенти, подложени на кардиоверзия: Преди кардиоверзия трябва да се поиска потвърждение, че пациентът е приел едоксабан, както е предписано. Решенията за започване и продължителност на лечението трябва да следват установените указания за антикоагулантно лечение при пациенти, подложени на кардиоверсия.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Едоксабан може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

Пациенти, които не могат да поглъщат цели таблетки, таблетките Ендора могат да бъдат натрошени и смесени с вода или ябълково пюре и незабавно приложени перорално (вж. точка 5.2).

Алтернативно, таблетките Ендора могат да бъдат натрошени и суспендирани в малко количество вода и да се приложат незабавно посредством сонда или гастрална сонда за хранене, след което тя трябва да се промие с вода (вж. точка 5.2). Натрошените Ендора таблетки са стабилни във вода и ябълково пюре до 4 часа.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Клинично значимо активно кървене;
- Чернорочно заболяване, свързано с коагулопатия и риск от клинично значимо кървене;
- Лезия или състояние, ако бъде счетено, че представлява значим риск от голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени неоплазми с висок риск от кървене, скорошно нараняване на главния или гръбначния мозък, скорошна операция на главния мозък, гръбначния мозък или очите, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или suspectни езофагеални варици, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии;
- Неконтролирана тежка хипертония;
- Едновременно лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин (НФХ), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, ривароксабан, аликсабан и др.), освен при специфични обстоятелства за смяна на лечението с перорален антикоагулант (вж. точка 4.2) или когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържането на отворен централен венозен или артериален катетър (вж. точка 4.5);
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едоксабан 15 mg не е показан като монотерапия, тъй като може да доведе до намалена ефективност. Той е показан само в процеса на преминаване от Едоксабан 30 mg (пациенти с един или повече клинични фактори за повишена експозиция, вж. таблица 1) на АВК, заедно с подходяща доза АВК (вж. таблица 2, точка 4.2).



Риск от хеморагия

Едоксабан повишава риска от кървене и може да причини сериозно, потенциално фатално кървене. Препоръчва се едоксабан, подобно на други антикоагуланти, да се използва предпазливо при пациенти с повишен риск от кървене. Приложението на едоксабан трябва да се преустанови при поява на тежка хеморагия (вж. точки 4.8 и 4.9).

В клиничните проучвания, лигавично кървене (т.е. от носа, венците, стомашно-чревния тракт, пикочо-половия тракт) и анемия се наблюдават по-често при продължително лечение с едоксабан в сравнение с лечението с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично проследяване, лабораторно изследване на хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене, по преценка според случая.

Няколко подгрупи пациенти, описани подробно по-долу, са с повишен риск от кървене. Тези пациенти следва да бъдат внимателно проследени за признаци и симптоми на свързани с кървене усложнения и анемия след започване на лечението (вж. точка 4.8). Всякакъв необяснен спад в хемоглобина или кръвното налягане следва да води до търсене на място на кървене.

Антикоагулантният ефект на едоксабан не може да се проследява надеждно със стандартни лабораторни изследвания.

Няма специално средство за антагонизиране на антикоагулантното действие на едоксабан (вж. точка 4.9).

Хемодиализата не допринася в значима степен за клирънса на едоксабан (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Едновременно приложение на едоксабан и ацетилсалицилова киселина (АСК) при пациенти в старческа възраст трябва да става предпазливо поради потенциално повишения риск от кървене (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане

Плазмената AUC за пациенти с лека ($CrCL > 50 - 80 \text{ ml/min}$), умерено тежка ($CrCL 30 - 50 \text{ ml/min}$) и тежка степен ($CrCL < 30 \text{ ml/min}$, но не на диализа) на бъбречно увреждане е повишена със съответно 32%, 74% и 72%, спрямо лица с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2 за понижение на дозата).

Едоксабан не се препоръчва при пациенти терминална бъбречна недостатъчност или на диализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречна функция при НКПМ

Наблюдава се тенденция към намаляване на ефикасността с увеличаването на креатининовия клирънс за едоксабан в сравнение с добре контролиран варфарин (вж. точка 5.1 за ENGAGE AF-TIMI 48 и допълнителни данни от E314 и ETNA-AF).

Ето защо едоксабан трябва да се използва единствено при пациенти с НКПМ и висок креатининов клирънс след внимателна оценка на индивидуалния риск от тромбемболия и кървене.

Оценка на бъбречната функция: $CrCL$ трябва да се наблюдава в началото на лечението при всички пациенти и след това, когато е клинично показано (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Едоксабан не се препоръчва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едоксабан трябва да се използва предпазливо при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).



Пациентите с повишени чернодробни ензими (ALT/AST >2 x ULN) или общ билирубин $\geq 1,5$ x ULN са изключени в клиничните изпитвания. По тази причина едоксабан трябва да се използва предпазливо при тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2). Преди да се започне едоксабан, трябва да се извършат изследвания за чернодробната функция. За пациентите на лечение с едоксабан повече от 1 година се препоръчва периодично наблюдение на функцията на черния дроб.

Спиране поради хирургична намеса и други интервенции

Ако антикоагулантната терапия трябва да се спре, за да се понижи риска от кървене при хирургични или други процедури, едоксабан трябва да се спре колкото е възможно по-скоро и за предпочитане поне 24 часа преди процедурата.

При вземане на решение дали процедурата трябва да се отложи до 24 часа след последната доза едоксабан, повишеният риск от кървене трябва да се прецени спрямо спешността на интервенцията. Приемът на едоксабан трябва да се възобнови след хирургичните или други процедури веднага след като е постигната адекватна хемостаза, като се има предвид, че времето до началото на антикоагулантния терапевтичен ефект на едоксабан е 1 – 2 часа. Ако по време на или след хирургичната интервенция не могат да се приемат перорални лекарствени продукти, трябва да се вземе предвид приложението на парентерален антикоагулант и след това да се премине на перорален прием на едоксабан веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Взаимодействие с други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата

Едновременно употребата на лекарства, повлияващи хемостазата, може да повиши риска от кървене. Те включват ацетилсалицилова киселина (АСК), P2Y₁₂ тромбоцитни инхибитори, други антитромбоцитни средства, фибринолитична терапия, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или инхибиране на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI) и продължителна употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (вж. точка 4.5).

Сърдечни клапни протези и умерена до тежка митрална стеноза

Едоксабан не е проучван при пациенти със сърдечни клапни протези, при пациенти през първите 3 месеца след имплантиране на сърдечна клапна биопротеза, с или без предсърдно мъждене, или при пациенти с умерена до тежка митрална стеноза. Затова употребата на едоксабан не се препоръчва при тези пациенти.

Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, при които е необходима тромболиза или белодробна емболектомия

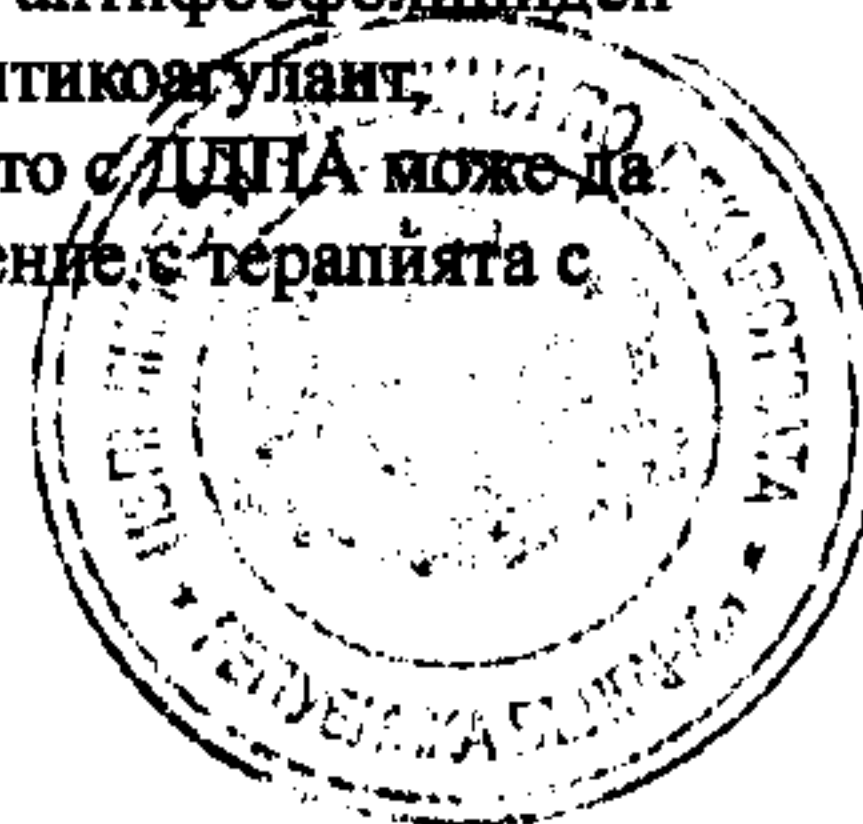
Едоксабан не се препоръчва като алтернатива на нефракциониран хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или могат да получат тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на едоксабан не са установени при тези клинични ситуации.

Пациенти с активен рак

Ефикасността и безопасността на едоксабан за лечението и/или профилактиката на ВТЕ при пациенти с активен рак не са установени.

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащи перорални антикоагуланти (ДДПА), включително едоксабан, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, които са диагностицирани с антифосфолипиден синдром. По-специално за пациенти, които са тройно положителни (за лупус антикоагулант, антикардиолипинови антитела и анти-бета 2-гликопротеин I антитела), лечението с ДДПА може да бъде свързано с повишени нива на повтарящи се тромботични събития в сравнение с терапията с антагонист на витамин К.



Лабораторни коагулационни параметри

Въпреки че лечението с едоксабан не изисква рутинно проследяване, въздействието върху антикоагулацията може да се определи посредством калибриран тест за количествено определяне на антифактор Ха, което може да помогне за вземане на информирани клинични решения в определени ситуации като например предозиране и спешна хирургична намеса (вж. точка 5.2).

Едоксабан удължава стандартните показатели за кръвосъсирване като протромбиново време (РТ), INR и активирано парциално тромбопластиново време (aPTT), в резултат на инхибирането на фактор Ха (FXa). Промените, наблюдавани при тези показатели за кръвосъсирване при очакваната терапевтична доза, обаче, са малки и до голяма степен варират, и не са полезни за проследяване на антикоагулантния ефект на едоксабан.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едоксабан се абсорбира основно в горните отдели на гастроинтестиналния (ГИ) тракт. Затова лекарства или заболявания, които засилват изпразването на червата и чревния мотилитет, имат потенциал за понижаване на разтварянето и абсорбцията на едоксабан.

Инхибитори на P-gp

Едоксабан е субстрат на ефлуксияния транспортен белтък P-gp. При фармакокинетични (ФК) проучвания едновременно приложение на едоксабан с инхибиторите на P-gp: циклоспорин, дронедазон, еритромицин, кетоконазол, хинидин или верапамил, води до повишени плазмени концентрации на едоксабан. Едновременно приложение на едоксабан с циклоспорин, дронедазон, еритромицин или кетоконазол налага понижаване на дозата до 30 mg веднъж дневно. Едновременно приложение на едоксабан с хинидин, верапамил или амиодарон не налага понижаване на дозата въз основа на клиничните данни (вж. точка 4.2).

Не е проучвано приложението на едоксабан с други инхибитори на P-gp, включително HIV протеазни инхибитори.

Едоксабан 30 mg веднъж дневно трябва да се прилага по време на едновременно приложение със следните инхибитори на P-gp:

- **Циклоспорин:** Едновременно приложение на еднократна доза циклоспорин 500 mg с еднократна доза едоксабан 60 mg повишава AUC и C_{max} на едоксабан със съответно 73% и 74%;
- **Дронедазон:** Дронедазон 400 mg два пъти дневно за 7 дни с еднократна съпътстваща доза едоксабан 60 mg на Ден 5 повишава AUC и C_{max} на едоксабан със съответно 85% и 46%;
- **Еритромицин:** Еритромицин 500 mg четири пъти дневно за 8 дни с еднократна съпътстваща доза едоксабан 60 mg на Ден 7 повишава AUC и C_{max} на едоксабан със съответно 85% и 68%;
- **Кетоконазол:** Кетоконазол 400 mg веднъж дневно за 7 дни с еднократна съпътстваща доза едоксабан 60 mg на Ден 4 повишава AUC и C_{max} на едоксабан със съответно 87% и 89%.

Едоксабан 60 mg веднъж дневно се препоръчва по време на едновременно приложение със следните инхибитори на P-gp:

- **Хинидин:** Хинидин 300 mg веднъж дневно на Ден 1 и 4 и три пъти дневно на Ден 2 и 3 с еднократна съпътстваща доза едоксабан 60 mg на Ден 3 повишава AUC на едоксабан за 24 часа със съответно 77% и C_{max} със 85%;
- **Верапамил:** Верапамил 240 mg веднъж дневно за 11 дни с еднократна съпътстваща доза едоксабан 60 mg на Ден 10 повишава AUC и C_{max} на едоксабан с приблизително 53%;
- **Амиодарон:** Едновременно приложение на амиодарон 400 mg веднъж дневно с едоксабан 60 mg веднъж дневно повишава AUC с 40% и C_{max} с 66%. Това не се смята за клинично значимо. При проучването ENGAGE AF-TIMI 48 при НКПМ ефикасността и безопасността са сходни за пациенти с и без съпътстващо приложение на амиодарон;



- **Кларитромицин:** Кларитромицин (500 mg два пъти дневно) за 10 дни с единична съпътстваща доза едоксабан 60 mg на ден 9 повишава AUC и C_{max} на едоксабан съответно с приблизително 53% и 27%.

Индуктори на P-гр

Едновременното приложение на едоксабан с индуктора на P-гр рифампицин води до понижаване на средната AUC и съкратен полуживот за едоксабан, с възможно намаляване на фармакодинамичните му ефекти. Едновременната употреба на едоксабан с други индуктори на P-гр (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) може да доведе до намалени плазмени концентрации на едоксабан. Едоксабан трябва да се използва предпазливо, когато се прилага едновременно с P-гр индуктори.

Субстрати на P-гр

Дигоксин: Едоксабан 60 mg веднъж дневно на дни 1 до 14 с едновременно приложение на многократни дневни дози дигоксин 0,25 mg два пъти дневно (дни 8 и 9) и 0,25 mg веднъж дневно (дни 10 до 14) повишават C_{max} на едоксабан със 17% без значим ефект върху AUC или бъбречния клирънс в стационарно състояние. Когато са изследвани също ефектите на едоксабан върху ФК на дигоксин, C_{max} на дигоксин се повишава с приблизително 28%, а AUC с 7%. Това не се приема за клинично значимо. Не са необходими никакви промени на дозата, когато едоксабан се прилага с дигоксин.

Антикоагуланти, антитромбоцити, НСПВС и SSRIs/SNRIs

Антикоагуланти: Едновременното приложение на едоксабан с други антикоагуланти е противопоказано поради повишения риск от кървене (вж. точка 4.3).

Ацетилсалицилова киселина (АСК): Едновременното приложение на АСК (100 mg или 325 mg) и едоксабан удължава времето на кървене по отношение, на което и да е от двете лекарства поотделно. Едновременното приложение на висока доза АСК (325 mg) повишава C_{max} и AUC на едоксабан в стационарно състояние със съответно 35% и 32%. Едновременното хронично приложение на висока доза АСК (325 mg) с едоксабан не се препоръчва. Едновременното приложение на дози от АСК над 100 mg трябва да се извършва единствено под медицинско наблюдение.

При клиничните проучвания едновременното приложение на АСК (ниска доза ≤ 100 mg/ден), други антитромбоцитни средства и тиенопиридини е разрешена и води до приблизително 2-кратно повишение на големите кръвоизливи в сравнение със случаите без съпътстваща употреба, въпреки че това е в сходна степен в групите на едоксабан и варфарин (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на ниска доза АСК (≤ 100 mg) не повлиява пиковата или общата експозиция на едоксабан нито след еднократна доза, нито в стационарно състояние. Едоксабан може да се прилага заедно с ниска доза АСК (≤ 100 mg/ден).

Инхибитори на тромбоцитната агрегация: При проучването ENGAGE AF-TIMI 48 едновременното приложение на монотерапия с тиенопиридини (напр. клопидогрел) е разрешено и води до повишение на клинично значимото кървене, но с по-нисък риск от кървене при лечение с едоксабан в сравнение с варфарин (вж. точка 4.4).

Има много ограничен опит с приложението на едоксабан с двойна антитромбоцитна терапия или фибринолитични средства.

НСПВС: Едновременното приложение на напроксен и едоксабан удължава времето на кървене в сравнение с което и да е от двете лекарства поотделно. Напроксен няма ефект върху C_{max} и AUC на едоксабан. При клиничните проучвания едновременното приложение с НСПВС води до повишено клинично значимо кървене. Не се препоръчва хроничното приложение на НСПВС



с едоксабан.

SSRIs/SNRIs: Както при други антикоагуланти, може да съществува възможност пациентите да са изложени на повишен риск от кървене в случай на едновременна употреба със SSRIs или SNRIs поради докладвания им ефект върху тромбоцитите (вж. точка 4.4).

Ефект на едоксабан върху други лекарства

Едоксабан повишава C_{max} на прилагания съвместно с него дигоксин с 28%, но AUC не се повлиява. Едоксабан няма ефект върху C_{max} и AUC на хинидин

Едоксабан понижава C_{max} и AUC на прилагания едновременно с него верапамил съответно с 14% и 16%.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да избягват бременност по време на лечението с едоксабан.

Бременност

Безопасността и ефикасността на едоксабан при бременни жени не са установени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради потенциалната репродуктивна токсичност, присъщия риск от кървене и данните, показващи, че едоксабан преминава през плацентата, Ендора е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Безопасността и ефикасността на едоксабан не са установени при кърмачки. Данните при животни показват, че едоксабан се екскретира в кърмата. По тази причина едоксабан е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията.

Фертилитет

Не са провеждани специални проучвания с едоксабан при хора за оценка на въздействието върху фертилитета. В едно проучване на мъжкия и женския фертилитет при плъхове не са наблюдавани никакви въздействия (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Едоксабан не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на едоксабан е оценявана при две фаза 3 проучвания, включващи 21 105 пациенти с НКПМ и 8 292 пациенти с ВТЕ (ДВТ и БЕ), както и от опит след получаване на разрешение. Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с лечението с едоксабан, са епистаксис (7,7%), хематурия (6,9%) и анемия (5,3%).

Може да възникне кървене на всяко място и може да бъде тежко и дори фатално (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 3 представя списъка на нежеланите реакции от две основни фаза 3 проучвания при



пациенти с ВТЕ (ДВТ и БЕ), комбинирани за двете индикации, идентифицирани в пост маркетинговата среда. Нежеланите реакции са класифицирани по системно-органен клас и честота, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Списък с нежеланите реакции за НКПМ и ВТЕ

Системо-органен клас	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Анемия	Чести
Тромбоцитопения	Нечести
Нарушения на имунната система	
Свръхчувствителност	Нечести
Анафилактична реакция	Редки
Алергичен едем	Редки
Нарушения на нервната система	
Замаяност	Чести
Главоболие	Чести
Вътречерепен кръвоизлив (ВЧК)	Нечести
Субарахноидни хеморагии	Редки
Нарушения на очите	
Конюнктивални/Склерални хеморагии	Нечести
Вътреочни хеморагии	Нечести
Сърдечни нарушения	
Перикардни хеморагии	Редки
Съдови нарушения	
Други хеморагии	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Чести
Хемоптиза	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Болка в корема	Чести
Хеморагии от долните отдели на ГИ тракт	Чести
Хеморагии от горните отдели на ГИ тракт	Чести
Орални/Фарингеални хеморагии	Чести
Гадене	Чести
Ретроперитонеални хеморагии	Редки
Хепатобилиарни нарушения	



Повишен билирубин в кръвта	Чести
Повишена гамаглутамилтрансфераза	Чести
Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Нечести
Повишени трансаминази	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кожни мекотъканни хеморагии	Чести
Обрив	Чести
Пруритус	Чести
Уртикария	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Интрамускулни хеморагии (без компартмент синдром)	Редки
Вътреставни хеморагии	Редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Макроскопска хематурия/уретрални хеморагии	Чести
Свързана с антикоагулант нефропатия	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Вагинални хеморагии ¹	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Хеморагии на мястото на пункцията	Чести
Изследвания	
Патологично променени чернодробни функционални тестове	Чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Хеморагии на мястото на хирургичната намеса	Нечести
Субдурални хеморагии	Редки
Хеморагии във връзка с процедура	Редки

¹ Съобщаваните честоти се основават на женската популация в клиничните изпитвания.

Случаи на вагинално кървене се съобщават често при жени на възраст под 50 години, но не са чести при жени на възраст над 50 години.

Описание на избрани нежелани реакции

Хеморагична анемия

Поради фармакологичния му механизъм на действие, употребата на едоксабан може да бъде свързана с повишен риск от окултно или явно кървене от всяка тъкан или орган, което би могло да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта (включително фатален изход) ще варират в зависимост от локализацията и степента или обема на кървенето и/или анемията (вж. точка 4.9 „Поведение при кървене“). В клиничните проучвания лигавично кървене (т.е. от носа, стомашно-чревния тракт, пикочно-половия тракт) и анемия се наблюдават по-често при продължително лечение с едоксабан в сравнение с лечението с АВК. По тази причина, в допълнение към адекватното клинично наблюдение, лабораторно изследване на



хемоглобина/хематокрита би могло да бъде от полза за откриване на окултно кървене, по преценка според случая. Възможно е рискът от кървене да бъде повишен при определени групи пациенти, например пациенти с неконтролирана тежка артериална хипертония и/или на съпътстваща терапия, която повлиява хемостазата (вж. „Риск от хеморагия” в точка 4.4). Възможно е менструалното кървене да е по-силно и/или по-продължително. Хеморагичните усложнения могат да се проявят като слабост, бледност, замаяност, главоболие или необясними отоци, диспнея и необясним шок. Има съобщения за известни усложнения в резултат на тежко кървене, като компартмент синдром и бъбречна недостатъчност в резултат на хипоперфузия при използване на едоксабан. По тази причина вероятността от кървене трябва да се има предвид при преценката на състоянието на всеки пациент, който е подложен на антикоагулантно лечение.

Педиатрична популация

Безопасността на едоксабан е оценена в две проучвания фаза 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS и ENNOBLE-ATE) при педиатрични пациенти от раждането до под 18-годишна възраст с ВТЕ (286 пациенти, 145 пациенти, лекувани с едоксабан) и сърдечни заболявания с риск от тромботични събития (167 пациенти, 109 пациенти, лекувани с едоксабан). Като цяло, профилът на безопасност при деца е подобен на този при популацията от възрастни пациенти (вж. таблица 3). Общо 16,6% от педиатричните пациенти, лекувани с едоксабан за ВТЕ, са получили нежелани реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

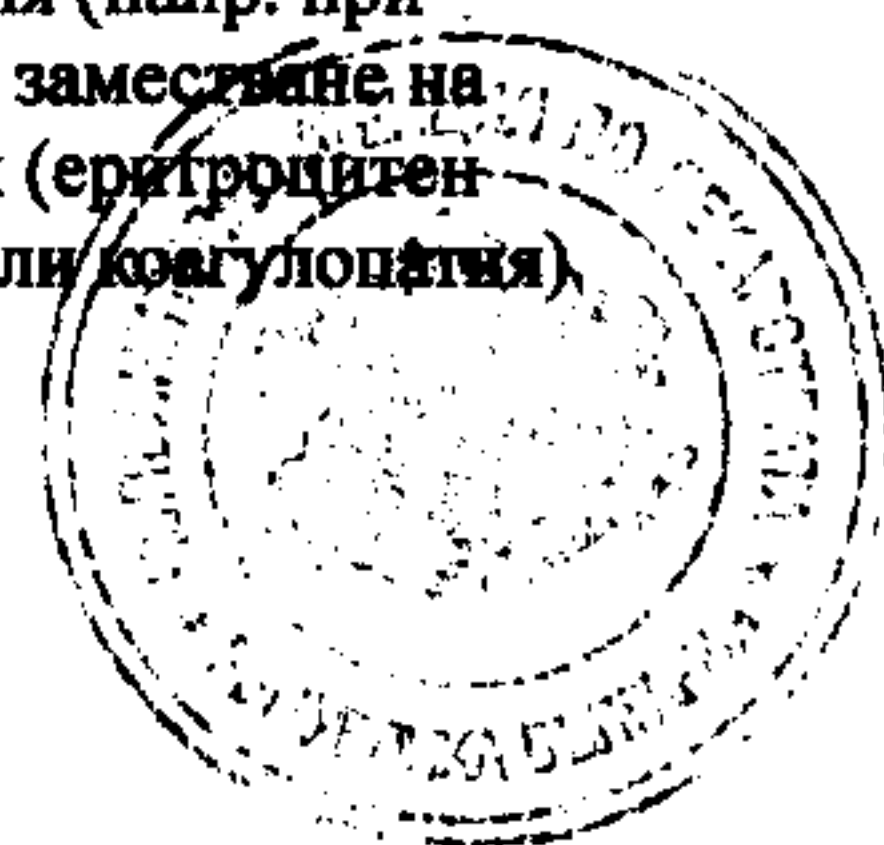
Предозирането с едоксабан може да доведе до хеморагия. Опитът със случаи на предозиране е много ограничен.

Не съществува специфичен антидот, противодействащ на фармакодинамичния ефект на едоксабан.

В случай на предозиране на едоксабан може да се има предвид ранно приложение на активен въглен за намаляване на абсорбцията. Тази препоръка се основава на стандартно лечение на предозирането и наличните данни за подобни съединения, тъй като употребата на активен въглен за намаляване на абсорбцията на едоксабан не е проучвана специално в клиничната програма за едоксабан.

Поведение при кървене

Ако при пациент на лечение с едоксабан се развие свързано с кървене усложнение, следващият прием на едоксабан трябва да се отложи или лечението трябва да се прекрати, ако е необходимо. Едоксабан има полуживот около 10 до 14 часа (вж. точка 5.2). Поведението трябва да е индивидуализирано в зависимост от тежестта и локализацията на кръвоизлива. Може да се използва подходящо симптоматично лечение, като например механична компресия (напр. при тежък епистаксис), хирургична хемостаза с процедури за контрол над кървенето, заместване на обема и мерки за поддържане на хемодинамиката, преливане на кръвни продукти (еритроцитен концентрат или прясно замразена плазма в зависимост от асоциираната анемия или коагулопатия) или тромбоцити.



При животозаstrашаващо кървене, което не може да бъде овладяно с мерки като трансфузия или хемостаза, има данни, че приложението на 4-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (КПК) при 50 IU/kg обръща ефектите на едоксабан 30 минути след завършване на инфузията.

Може да се има предвид също рекомбинантният фактор VIIa (r-FVIIa). Има обаче ограничен клиничен опит с употребата на този продукт при лица, получаващи едоксабан. В зависимост от възможността на място, в случай на голямо кървене, трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулационни нарушения.

Не се очаква протамин сулфат и витамин К да повлияят антикоагулантната активност на едоксабан.

Няма опит с антифибринолитични средства (транексасмова киселина, аминокaproнова киселина) при пациенти, получаващи едоксабан. Няма нито научни доказателства за благоприятно повлияване, нито опит от използването на системни хемостатични средства (дезмопресин, аprotинин) при пациенти, получаващи едоксабан. Поради високата степен на свързване с плазмените протеини не се очаква едоксабан да може да бъде отделен чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, директни инхибитори на фактор Ха
АТС код: B01AF03

Механизъм на действие

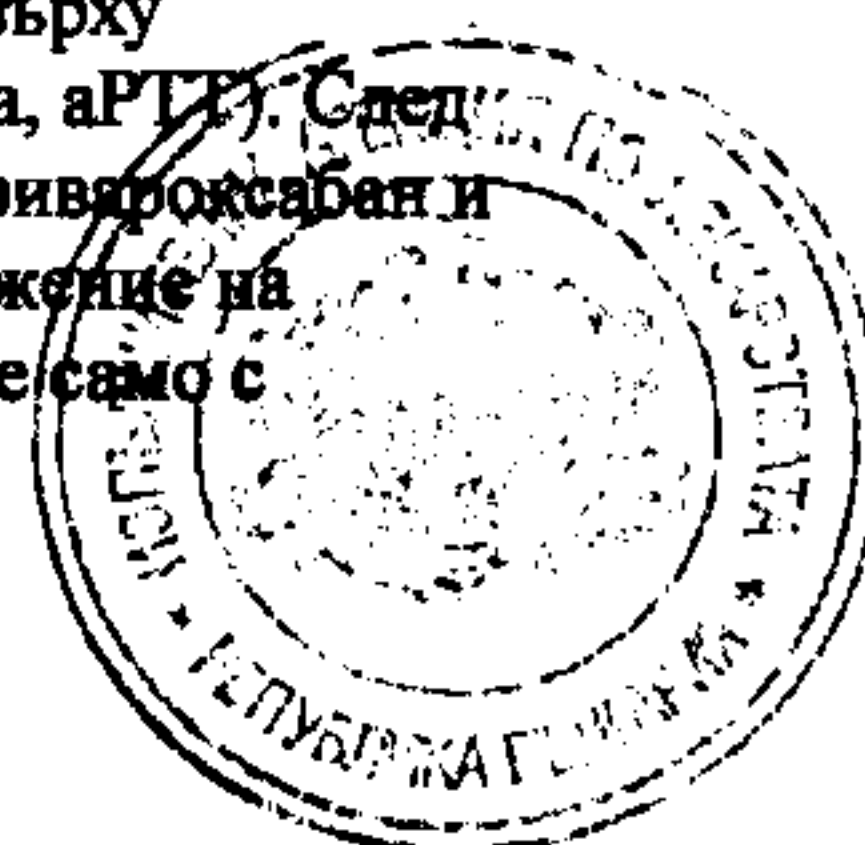
Едоксабан е високоселективен, директен и обратим инхибитор на фактор FXa, серинпротеазата, която участва в крайния общ път на коагулационната каскада. Едоксабан инхибира свободния фактор FXa и активността на протромбиназния комплекс. Инхибирането на фактор FXa в коагулационната каскада понижава образуването на тромбин, удължава времето на съсирване и понижава риска от образуване на тромб.

Фармакодинамични ефекти

Едоксабан има бързо начало на фармакодинамичните ефекти в рамките на 1-2 часа, което съответства на пикова експозиция на едоксабан (C_{max}). Фармакодинамичните ефекти, определени чрез тест за антифактор FXa, са предсказуеми и корелират с дозата и концентрацията на едоксабан. В резултат на инхибирането на FXa, едоксабан също удължава времето на съсирване при тестове като протромбиново време (PT) и активирано парциално тромбопластиново време (aPTT). Промените, наблюдавани при тези тестове за съсирване, се очаква да се наблюдават при терапевтичната доза, но тези промени са незначителни, при голяма степен на вариабилност, и не са полезни за проследяване на антикоагулационния ефект на едоксабан.

Ефекти върху коагулационните маркери при преминаване от лечение с ривароксабан, дабигатран или апиксабан на лечение с едоксабан

При клинично-фармакологичните проучвания, здрави лица са получавали ривароксабан 20 mg веднъж дневно, дабигатран 150 mg два пъти дневно или апиксабан 5 mg два пъти дневно, последвани от еднократна доза едоксабан 60 mg на Ден 4. Определен е ефектът върху протромбиновото време (PT) и други коагулационни биомаркери (напр. анти-FXa, aPTT). След преминаването на лечение с едоксабан на Ден 4, PT е еквивалентно на Ден 3 на ривароксабан и апиксабан. За дабигатран се наблюдава по-висока активност на aPTT след приложение на едоксабан с предшестващо лечение с дабигатран, в сравнение с тази след лечение само с



едоксабан. Приема се, че това е поради ефекта на пренасяне от лечението с дабигатран, но това не води до удължаване на времето на кървене.

Въз основа на тези данни, когато се преминава от лечение с тези антикоагуланти на лечение с едоксабан, първата доза на едоксабан може да се започне по времето за следващата планирана доза от предшестващия антикоагулант (вж. точка 4.2).

Клинична ефикасност и безопасност

Профилактика на инсулт и системен емболизъм

Клиничната програма за едоксабан за предсърдно мъждене е планирана, за да се покаже ефикасност и безопасност на две дозови групи на едоксабан в сравнение с варфарин за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене и в умерен до висок риск от инсулт и събития на системна емболия (systemic embolic events, SEE).

При главното ENGAGE AF-TIMI 48 проучване (направлявано от събитията, фаза 3, многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, двойномаскирано, паралелно-групово проучване) 21 105 пациенти, със среден скор за застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години, захарен диабет, инсулт (CHADS₂) от 2,8 са рандомизирани или в лечебна група на едоксабан 30 mg веднъж дневно, или в лечебна група на едоксабан 60 mg веднъж дневно, или на варфарин. Дозата на пациентите и в двете лечебни групи на едоксабан е намалена наполовина при наличие на един или повече от следните клинични фактори: умерено тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL 30 – 50 ml/min), ниско телесно тегло (≤ 60 kg) или съпътстващо приложение на специфични инхибитори на P-гр (верапамил, хинидин, дронедазон).

Първичната крайна точка за ефикасност е съставната от инсулт и SEE. Вторичните крайни точки за ефикасност включват: съставна от инсулт, SEE и сърдечносъдова (СС) смъртност; голямо нежелано сърдечносъдово събитие (major adverse cardiovascular event, MACE), което е съставено от нефатален МИ, нефатален инсулт, нефатална SEE и смърт от СС причина или кървене; съставна от инсулт, SEE и смърт от всички причини.

Медианата на експозицията на лекарството при проучването е 2,5 години и за двете лечебни групи на едоксабан 60 mg и 30 mg. Медианата на проследяване при проучването е 2,8 години за двете лечебни групи на едоксабан 60 mg и 30 mg. Медианата на експозицията в пациентогодини е 15 471 и 15 840 съответно за групите на лечение с 60 mg и 30 mg, а медианата на проследяване в пациентогодини е 19 191 и 19 216 съответно за групите на лечение с 60 mg и 30 mg.

В групата на варфарин, медианата на време в терапевтичните граници (time in therapeutic range, TTR; INR 2,0 до 3,0) е 68,4%.

Основният анализ на ефикасността има за цел да покаже не по-малката ефикасност на едоксабан спрямо варфарин при първи инсулт или SEE, възникващи по време на лечението или в рамките на 3 дни след последната доза, приета в групата с модифицирано намерение за лечение (modified intention-to-treat, mITT). Едоксабан 60 mg е с не по-малка ефикасност от варфарин за първичната крайна точка за ефикасност при инсулт или събитие на системен емболизъм (Systemic Embolic Event, SEE) (горната граница на 97,5% доверителен интервал (ДИ) на коефициент на риска (КР) спрямо варфарин е под предварително определената граница за не по-малка ефикасност от 1,38) (Таблица 4).

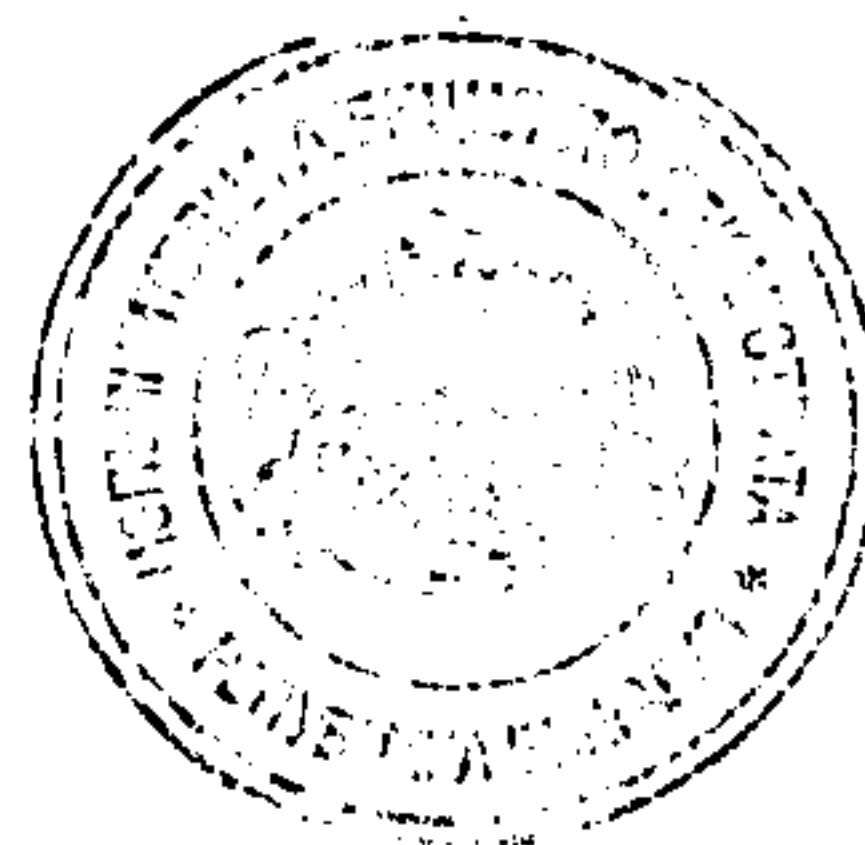


Таблица 4: Инсулти и събития на системен емболизъм в проучването ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, в периода на лечението)

Първична крайна точка	Едоксабан 60 mg (30 mg понижена доза) (N = 7012)	Варфарин (N = 7012)
Първи инсулт/SEE^a		
n	182	232
Честота на събитията (%/год) ^b	1,18	1,50
КР (97,5% ДИ)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-стойност за не по-малка ефикасност ^c	<0,0001	
Първи исхемичен инсулт		
n	135	144
Честота на събитията (%/год) ^b	0,87	0,93
КР (97,5% ДИ)	0,94 (0,75; 1,19)	
Първи хеморагичен инсулт		
n	40	76
Честота на събитията (%/год) ^b	0,26	0,49
КР (95% ДИ)	0,53 (0,36; 0,78)	
Първа SEE		
n (%/год) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
КР (95% ДИ)	0,62 (0,26; 1,50)	

Съкращения: КР = Коефициент на риска спрямо варфарин, ДИ = Доверителен интервал, n = брой на събитията, mITT = модифицирно намерение за лечение, N = брой на пациентите в групата mITT, SEE = Проява на системен емболизъм, год = година.

^a Пациентът може да е представен в няколко реда

^b Честота на събитията

(%/год) е изчислена като броя на събитията/пациентогодини експозиция.

^c Двустранната p-стойност се основава на граница за не по-малка ефикасност от 1,38

По време на целия период на лечението в групата ITT (набор за анализ за демонстриране на превъзходство), приети инсулт или SEE настъпват при 296 пациенти в лечебната група на едоксабан 60 mg (1,57% годишно) и при 337 пациенти в групата на варфарин (1,80% годишно). В сравнение с лекуваните с варфарин пациенти, КР в групата на едоксабан 60 mg е 0,87 (99% ДИ: 0,71, 1,07, p = 0,08 за предимство).

При подгруповите анализи за пациентите в лечебната група на 60 mg, които са имали понижение на дозата до 30 mg при проучването ENGAGE AF-TIMI 48 (поради телесно тегло ≤ 60 kg, умерено тежка степен на бъбречно увреждане или съпътстваща употреба на инхибитори на P-гр), честотата на събитията е 2,29% годишно за първичната крайна точка в сравнение с честота на събитията от 2,66% годишно за съответните пациенти в групата на варфарин [КР (95% ДИ): 0,86 (0,66, 1,13)].

Резултатите за ефикасност за предварително определените основни подгрупи (с понижение на дозата при нужда), включително възраст, телесно тегло, пол, състояние на бъбречната функция, предшестваш инсулт или ТИА, диабет или инхибитори на P-гр, по принцип съответстват на резултатите на първичната крайна точка за ефикасност за цялата група, изследвани при проучването.



Коефициентът на риска (едоксабан 60 mg спр. варфарин) за първичната крайна точка в центровете с по-ниско средно време на INR в целевия диапазон (INR TTR) за варфарин е 0,73 – 0,80 за най-ниските 3 квантила (INR TTR $\leq$ 57,7% до $\leq$ 73,9%). Той е 1,07 в центровете с най-добър контрол на терапията с варфарин (4^{ти} квантил > 73,9% от INR стойностите в терапевтичния диапазон). Има статистическо значимо взаимодействие между ефекта на едоксабан спрямо варфарин върху резултата от основното проучване (инсулт/SEE) и бъбречната функция (p-стойност 0,0042; mITT, целия период на проучването).

Таблица 5 показва исхемични инсулти/SEE по категория креатининов клирънс при пациенти с НКПМ в ENGAGE AF-TIMI 48. Налице е намаляваща честота на събитията при увеличаващ се CrCL и в двете групи за лечение.

Таблица 5: Брой исхемични инсулти/SEE по категория креатининов клирънс в ENGAGE AF-TIMI 48, mITT набор за анализ през целия период на проучването

CrCL подгрупа (ml/min)	Едоксабан 60 mg (N = 7012)			Варфарин (N = 7012)			КР (95% ДИ)
	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	
≥ 30 до ≤ 50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 до ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 до ≤ 90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 до ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 до ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Съкращения: CrCL = креатининов клирънс; N = брой на пациентите в mITT популацията през целия период на проучването; mITT = модифицирано намерение за лечение; n = брой на пациентите в подгрупа; КР = Коефициент на риска спрямо варфарин; ДИ = доверителен интервал

* КР не се изчислява, ако броят на събитията < 5 в една група за лечение.

В подгрупите за бъбречна функция, резултатите за вторичните крайни точки за ефикасност са в съответствие с тези за първичната крайна точка.

Изследването за предимство е извършено върху ITT групата за целия период на проучването. Инсулт и SEE настъпват при по-малко пациенти в лечебната група на едоксабан 60 mg, отколкото в групата на варфарин (съответно 1,57% и 1,80% годишно), с КР от 0,87 (99% ДИ: 0,71, 1,07, p = 0,0807 за предимство).

Предварително определените съставни крайни точки за сравнението на лечебната група на едоксабан 60 mg с варфарин за инсулт, SEE и КР за СС смъртност (99% ДИ) е 0,87 (0,76, 0,99), MACE 0,89 (0,78, 1,00), а инсулт, SEE и смъртност от всички причини – 0,90 (0,80, 1,01).

Резултатите за смъртност от всички причини (оценени смъртни случаи) при проучването ENGAGE AF-TIMI 48 са 769 (3,99% годишно) за пациентите, приемащи едоксабан 60 mg (понижена доза на 30 mg), в сравнение с 836 (4,35% годишно) за варфарин [КР (95% ДИ): 0,91 (0,83, 1,01)].

Резултати за смъртност от всички причини (оценени смъртни случаи) за бъбречните подгрупи (едоксабан спрямо варфарин): CrCL 30 до ≤ 50 ml/min [КР (95% ДИ): 0,81 (0,68, 0,97)]; CrCL > 50 до < 80 ml/min [КР (95% ДИ): 0,87 (0,75, 1,02)]; CrCL ≥ 80 ml/min [КР (95% ДИ): 1,15 (0,95, 1,40)].



Едоксабан 60 mg (понижена доза 30 mg) води до по-ниска честота на сърдечносъдова смъртност в сравнение с варфарин [КР (95% ДИ): 0,86 (0,77, 0,97)].

Оценените данни за ефикасност по отношение на сърдечносъдова смъртност при бъбречните подгрупи (едоксабан спрямо варфарин): CrCL 30 до ≤ 50 ml/min [КР (95% ДИ): 0,80 (0,65, 0,99)]; CrCL > 50 до < 80 ml/min [КР (95% ДИ): 0,75 (0,62, 0,90)]; CrCL ≥ 80 ml/min [КР (95% ДИ): 1,16 (0,92, 1,46)].

Безопасност при пациенти с НКПМ при проучването ENGAGE AF-TIMI 48

Първичната крайна точка за безопасност е голямо кървене.

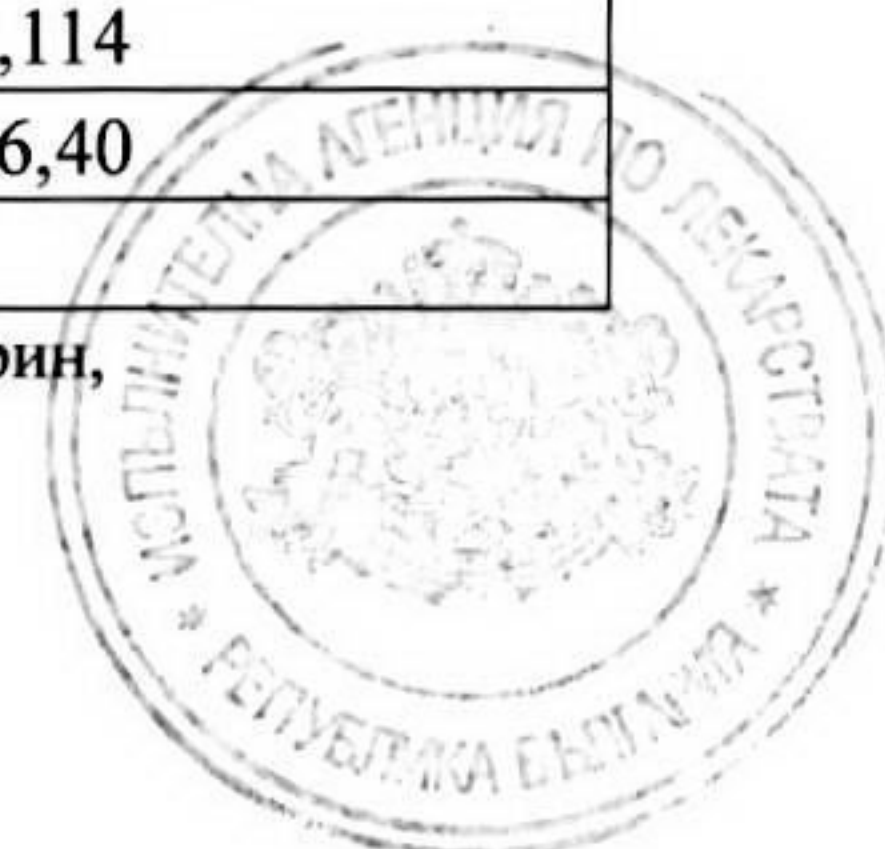
Има значимо понижение на риска в полза на лечебната група на едоксабан 60 mg в сравнение с групата на варфарин по отношение на голямо кървене (съответно 2,75% и 3,43% годишно) [КР (95% ДИ): 0,80 (0,71, 0,91); $p = 0,0009$], ВЧК (съответно 0,39% и 0,85% годишно) [КР (95% ДИ): 0,47 (0,34, 0,63); $p < 0,0001$] и други видове кървене (Таблица 6).

Понижението на фаталните случаи на кървене също е значимо за лечебната група на едоксабан 60 mg в сравнение с групата на варфарин (0,21% и 0,38%) [КР (95% ДИ): 0,55 (0,36, 0,84); $p = 0,0059$ за предимство], основно поради понижението на броя на фатални случаи на ВЧК [КР (95% ДИ): 0,58 (0,35, 0,95); $p = 0,0312$].

Таблица 6: Случаи на кървене при проучването ENGAGE AF-TIMI 48 – Анализ на безопасността на пациентите на лечение

	Едоксабан 60 mg (понижена доза на 30 mg) (N = 7 012)	Варфарин (N = 7 012)
Голямо кървене		
n	418	524
Честота на събитията (%/год) ^a	2,75	3,43
КР (95% ДИ)	0,80 (0,71; 0,91)	
p-стойност	0,0009	
ВЧК^b		
n	61	132
Честота на събитията (%/год) ^a	0,39	0,85
HR (95% CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
Фатални случаи на кървене		
n	32	59
Честота на събитията (%/год) ^a	0,21	0,38
КР (95% ДИ)	0,55 (0,36; 0,84)	
CRNM кървене		
n	1,214	1,396
Честота на събитията (%/год) ^a	8,67	10,15
КР (95% ДИ)	0,86 (0,80; 0,93)	
Всяко потвърдено кървене^c		
n	1,865	2,114
Честота на събитията (%/год) ^a	14,15	16,40
КР (95% ДИ)	0,87 (0,82; 0,92)	

Съкращения: ВЧК = Вътречерепен кръвоизлив, КР = Коефициент на риска спрямо варфарин,



ДИ = Доверителен интервал, CRNM = Клинично значимо неголямо, n = брой на пациентите със събития, N = брой на пациентите в групата за анализ на безопасността, год = година.

^a Честотата на събитията

(%/год) е изчислена като броят на събитията/пациентогодина експозиция.

^b ВЧК включва първичен хеморагичен инсулт, субархноиден кръвоизлив, епи-/субдурален кръвоизлив и исхемичен инсулт с голяма хеморагична конверсия. Всички ВЧК, съобщени в Оценените електронни карти на пациентите за мозъчно-съдово и невътречерепно кървене, потвърдени от оценителите, са включени в броя на ВЧК.

^c „Всяко потвърдено кървене” включва тези случаи, които са дефинирани от оценител като клинично изяви.

Забележка: Един пациент може да бъде включен в няколко подкатегории, ако той/тя са имали събитие от тези категории. Първото събитие от всяка категория е включено в анализа.

Таблицы 7, 8 и 9 показват респективно голямо, фатално и вътречерепно кървене по категория креатининов клирънс при пациенти с НКПМ в ENGAGE AF-TIMI 48. Налице е намаляваща честота на събитията при увеличаващ се CrCL и в двете групи за лечение.

Таблица 7: Брой епизоди на голямо кървене по категория креатининов клирънс в ENGAGE AF-TIMI 48, анализ на безопасността в периода на лечението^a

CrCL подгрупа (ml/min)	Едоксабан 60 mg (N = 7012)			Варфарин (N = 7012)			КР (95% ДИ)
	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	
≥ 30 до ≤ 50	1302	96	3,91	1,305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 до ≤ 70	2,093	148	3,31	2,106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 до ≤ 90	1661	108	2,88	1,703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 до ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 до ≤ 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)

Таблица 8: Брой епизоди на фатално кървене по категория креатининов клирънс в ENGAGE AF-TIMI 48, анализ на безопасността в периода на лечението^a

CrCL подгрупа (ml/min)	Едоксабан 60 mg (N = 7012)			Варфарин (N = 7012)			КР (95% ДИ)
	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	
≥ 30 до ≤ 50	1302	9	0,36	1,305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 до ≤ 70	2093	8	0,18	2,106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 до ≤ 90	1661	10	0,26	1,703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 до ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 до ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*



Таблица 9: Брой епизоди на вътречерепно кървене по категория креатининов клирънс в ENGAGE AF-TIMI 48, анализ на безопасността в периода на лечението^a

CrCL подгрупа (ml/min)	Едоксабан 60 mg (N = 7012)			Варфарин (N = 7012)			КР (95% ДИ)
	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	n	Брой на събитията	Честота на събитията (%/година)	
≥ 30 до ≤ 50	1302	16	0,64	1,305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 до ≤ 70	2093	19	0,42	2,106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 до ≤ 90	1661	17	0,44	1,703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 до ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 до ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Съкращения: N = брой на пациентите в mITT популацията през целия период на проучването, n = брой пациенти в подгрупа

*КР не се изчислява, ако броят на събитията < 5 в една група за лечение.

^a Период на лечението: Времето от първата доза от проучваното лекарство до последната доза плюс 3 дни.

При подгруповите анализи за пациентите в лечебната група на 60 mg, чиято доза е понижена на 30 mg при проучването ENGAGE AF-TIMI 48 поради телесното тегло ≤ 60 kg, умерено тежка степен на бъбречно увреждане или съпътстваща употреба на инхибитори на P-гр, 104 (3,05% годишно) от пациентите с понижена доза едоксабан на 30 mg и 166 (4,85% годишно) от пациентите с понижена доза на варфарин имат случай на голямо кървене [КР (95% ДИ): 0,63 (0,50, 0,81)].

При проучването ENGAGE AF-TIMI 48 има значимо подобрение на нетния клиничен резултат (първи инсулт, SEE, голямо кървене или смъртност поради всички причини; популация на mITT, целия период на проучването) в полза на едоксабан: КР (95% ДИ): 0,89 (0,83, 0,96); p = 0,0024, когато лечебната група на едоксабан 60 mg е сравнена с варфарин.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращ ДВТ и БЕ (ВТЕ)

Клиничната програма за едоксабан за венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) е планирана, за да се демонстрира ефикасността и безопасността на едоксабан при лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ.

При основното проучване Hokusai-VTE 8 292 пациенти са рандомизирани да получават начална терапия с хепарин (еноксапарин или нефракциониран хепарин), последвана от едоксабан 60 mg веднъж дневно или сравнителното лечение. В рамките на сравнителното лечение пациентите получават начална терапия с хепарин заедно с варфарин, титриран до таргетно INR от 2,0 до 3,0, последвано от лечение само с варфарин. Продължителността на лечението е от 3 месеца до 12 месеца, определена от изследователя въз основа на клиничните характеристики на пациента.

Мнозинството от лекуваните с едоксабан пациенти са от бялата (69,6%) и азиатската раса (21,0%), 3,8% са чернокожи, 5,3% са категоризирани като „Друга раса”.

Продължителността на терапията е поне 3 месеца за 3 718 (91,6%) пациенти на едоксабан спрямо 3 727 (91,4%) пациенти на варфарин, поне 6 месеца за 3 495 (86,1%) пациенти на едоксабан спрямо 3 491 (85,6%) пациенти на варфарин и 12 месеца за 1 643 (40,5%) пациенти на едоксабан спрямо 1 659 (40,4%) пациенти на варфарин.



Първичната крайна точка за ефикасност е повторната проява на симптоматичен ВТЕ, дефиниран като съставна от повторна симптоматична ДВТ, нефатален симптоматичен БЕ и фатален БЕ при пациентите по време на 12-месечния период на проучването. Вторичните резултати за ефикасност включват съставния клиничен резултат от рецидивиращ ВТЕ и смъртност от всички причини.

Едоксабан 30 mg веднъж дневно се използва при пациенти с един или повече от следните клинични фактори: умерено тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL 30 - 50 ml/min), телесно тегло ≤ 60 кг, съпътстваща употреба на специфични инхибитори на P-гр.

При проучването Hokusai-VTE (Таблица 10) е доказано, че едоксабан е с не по-малка ефикасност от варфарин по отношение на първичния резултат за ефикасност, рецидивираща ВТЕ, която настъпва при 130 от 4118 пациенти (3,2%) в групата на едоксабан спрямо 146 от 4122 пациенти (3,5%) в групата на варфарин [КР (95% ДИ): 0,89 (0,70, 1,13); $p < 0,0001$ за не по-малка ефикасност]. В групата на варфарин медианата на TTR (време в терапевтични граници, INR 2,0 до 3,0) е 65,6%. За пациентите с БЕ (с или без ДВТ), 47 (2,8%) на едоксабан и 65 (3,9%) от пациентите на варфарин имат рецидивиращ ВТЕ [КР (95% ДИ): 0,73 (0,50, 1,06)].

Таблица 10: Резултати за ефикасност от проучването Hokusai-VTE – група mITT, целия период на лечението

Първична крайна точка ^a	Едоксабан 60 mg (Понижена доза 30 mg) (N = 4118)	Варфарин (N = 4122)	Едоксабан спр. варфарин КР (95% ДИ) ^b p-стойност ^c
Всички пациенти със симптоматичен рецидивиращ ВТЕ, ^c n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) p-value < 0,0001 (non-inferiority)
БЕ с или без ДВТ	73 (1,8)	83 (2,0)	
Фатален БЕ или смърт, когато БЕ не може да се изключи	24 (0,6)	24 (0,6)	
Нефатален БЕ	49 (1,2)	59 (1,4)	
Само ДВТ	57 (1,4)	63 (1,5)	

Съкращения: ДИ = Доверителен интервал; ДВТ = дълбока венозна тромбоза; mITT = модифицирано намерение за лечение; КР = Коефициент на риска спрямо варфарин; n = брой на пациентите със събития; N = брой на пациентите в mITT групата; БЕ = белодробен емболизъм; ВТЕ = случаи на венозен тромбоемболизъм.

^a Първичната крайна точка за ефикасност е приет симптоматичен рецидивиращ ВТЕ (т.е. съставната крайна точка от ДВТ, нефатален БЕ и фатален БЕ)

^b КР, двустранният ДИ се базират на регресионния модел на Cox за пропорционалните рискове, включващ лечение и следните фактори за стратифициране при рандомизация като ковариати: представящи диагноза (БЕ с или без ДВТ, само ДВТ), изходни рискови фактори (временни фактори, всички останали) и нуждата от 30 mg едоксабан/едоксабан плацебо при рандомизацията (да/не).

^c p-стойността е за предварително определения марж за не по-малка ефикасност от 1,5

От пациентите, които са били с понижена доза до 30 mg (основно поради ниско телесно тегло или бъбречна функция), 15 (2,1%) на едоксабан и 22 (3,1%) пациенти на варфарин имат рецидивиращ ВТЕ [КР (95% ДИ): 0,69 (0,36, 1,34)].

Вторичната съставна крайна точка от рецидивиращ ВТЕ и смъртност от всички причини настъпва при 138 пациенти (3,4%) в групата на едоксабан и 158 пациенти (3,9%) в групата на варфарин [КР (95% ДИ): 0,87 (0,70, 1,10)].



Резултатите за смъртността от всички причини (оценени смъртни случаи) при проучването Hokusai-VTE са 136 (3,3%) за пациентите, приемащи едоксабан 60 mg (понижена доза 30 mg), спрямо 130 (3,2%) за варфарин.

При предварително определения подгрупов анализ на пациентите с БЕ 447 (30,6%) и 483 (32,2%) от лекуваните съответно с едоксабан и варфарин пациенти са определени като имащи БЕ и NT-proBNP ≥ 500 pg/ml. Първичният резултат за ефикасност настъпва при 14 (3,1%) и 30 (6,2%) от пациентите, лекувани съответно с едоксабан и варфарин [КР (95% ДИ): 0,50 (0,26, 0,94)].

Резултатите за ефикасност на предварително определените основни подгрупи (с понижение на дозата при нужда), включващи възраст, телесно тегло, пол и състояние на бъбречната функция, съответстват на първичните резултати за ефикасност за цялата група, изследвана при проучването.

Безопасност на пациентите с ВТЕ (ДВТ и БЕ) при проучването Hokusai-VTE

Първичната крайна точка за безопасност е клинично значимо кървене (голямо или клинично значимо неголямо).

Таблица 11 обобщава оценените случаи на кървене за групата за анализ на безопасността в периода на лечение.

Съществува значително намаление на риска в полза на едоксабан в сравнение с варфарин за първичната крайна точка за безопасност за клинично значимо кървене, съставната от голямо кървене или клинично значимо неголямо кървене (CRNM), което настъпва при 349 от 4 118 пациенти (8,5%) в групата на едоксабан и при 423 от 4 122 пациенти (10,3%) в групата на варфарин [КР (95% ДИ): 0,81 (0,71, 0,94); $p = 0,004$ за предимство].

Таблица 11: Случаи на кървене при проучването Hokusai-VTE – Анализ на безопасността през периода на лечение^a

	Едоксабан 60 mg (намалена доза 30 mg) (N = 4 118)	Варфарин (N = 4 122)
Клинично значимо кървене (голямо и CRNM),^b n (%)		
N	349 (8,5)	423 (10,3)
КР (95% ДИ)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-стойност	0,004 (for superiority)	
Голямо кървене n (%)		
N	56 (1,4)	66 (1,6)
КР (95% ДИ)	0,84 (0,59; 1,21)	
ВЧК фатален	0	6 (0,1)
ВЧК нефатален	5 (0,1)	12 (0,3)
CRNM кървене		
N	298 (7,2)	368 (8,9)
КР (95% ДИ)	0,80 (0,68; 0,93)	
Всички видове кървене		
N	895 (21,7)	1,056 (25,6)
КР (95% ДИ)	0,82 (0,75; 0,90)	

Съкращение: ВЧК = Вътречерепен кръвоизлив, КР = Коефициент на риска спрямо варфарин; ДИ = доверителен интервал; N = брой на пациентите в групата за оценка на безопасността; n = брой на събитията; CRNM = клинично значимо неголямо

- ^a Период на лечение: Времето от първата доза от лекарството по проучването до последната доза плюс 3 дни.
- ^b Първична крайна точка за безопасност: Клинично значимо кървене (съставна от голямо и клинично значимо неголямо кървене).

При подгруповите анализи за пациентите, които са имали понижаване на дозата до 30 mg в проучването Hokusai-VTE поради телесно тегло ≤ 60 kg, умерено тежка степен на бъбречно увреждане или съпътстваща употреба на инхибитори на P-gp, 58 (7,9%) от пациентите с понижена доза на едоксабан от 30 mg и 92 (12,8%) от пациентите на варфарин са имали голямо кървене или CRNM събитие [KP (95%): 0,62 (0,44, 0,86)].

При проучването Hokusai-VTE нетният клиничен резултат (рецидивиращ ВТЕ, голямо кървене или смъртност от всички причини; популация mITT, целия период на проучването) KP (95% ДИ) е 1,00 (0,85, 1,18), когато едоксабан е сравнен с варфарин.

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с НКПМ с висок CrCl (CrCl > 100 mL/min)

Проведено е специално рандомизирано, двойнослепо проучване (E314) при 607 пациенти с НКПМ с висок CrCl (CrCl > 100 mL/min, измерено по формулата на Cockcroft-Gault) с основна цел да се оцени ФК/ФД на едоксабан 60 mg веднъж дневно спрямо 75 mg веднъж дневно. В допълнение към първичната крайна точка на ФК/ФД, проучването включва оценка на клиничните крайни точки на инсулт и кървене за 12-месечен период на лечение.

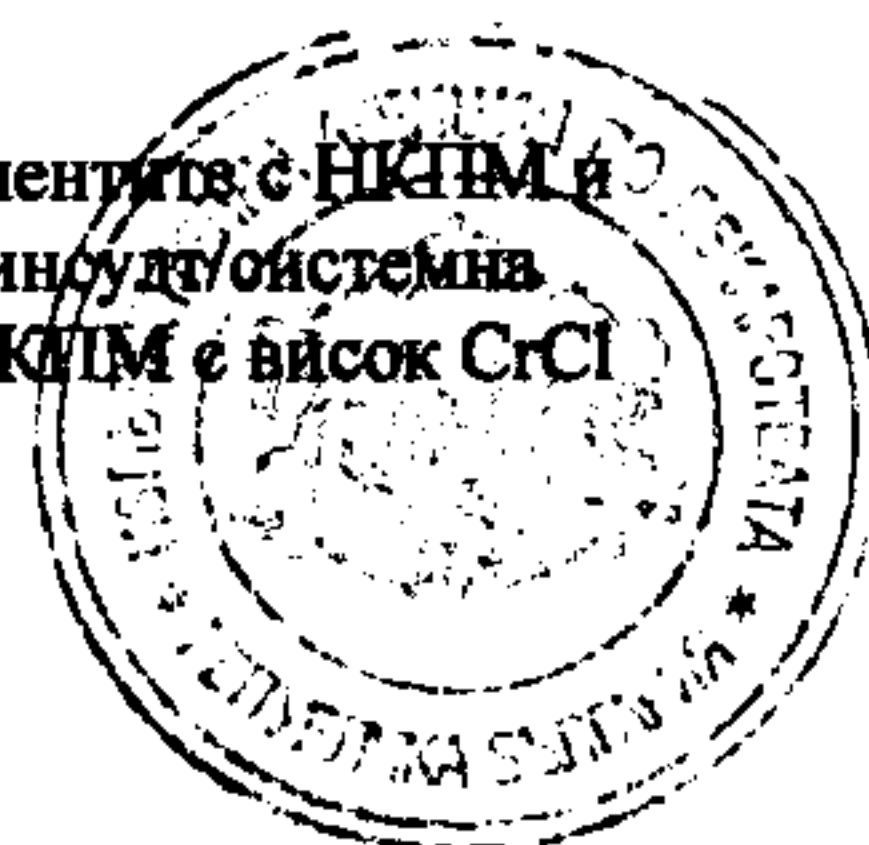
Доза едоксабан 75 mg веднъж дневно в подгрупата с висок CrCl (> 100 mL/min) води до ~25% повишение на експозицията в сравнение с дозата едоксабан 60 mg веднъж дневно, както е предвидено.

Броят на участниците, достигащи утвърдената съставна крайна точка на събитията за ефикасност инсулт/транзиторна исхемична атака (ТИА)/събитие на системна емболия (SEE), е ограничен и включва 2 събития на инсулт в групата на едоксабан 60 mg (0,7%; 95% ДИ: 0,1% до 2,4%) и 3 събития на инсулт в групата на едоксабан 75 mg (1%; 95% ДИ: 0,2% до 2,9%).

Потвърдено събитие на голямо кървене възниква при 2-ма (0,7%; 95% ДИ: 0,1% до 2,4%) от участниците в групата на едоксабан 60 mg в сравнение с 3-ма (1,0%; 95% ДИ: 0,2% до 2,9%) участници в групата на едоксабан 75 mg. От 2-та случая на голямо кървене в групата на едоксабан 60 mg, единият е в критична зона/орган (вътречно), а другото голямо кървене е вътремускулно. От 3-те случая на голямо кървене в групата на едоксабан 75 mg, 2 случая възникват в критична зона/орган (вътречно/1 с летален изход), а 1 представлява кървене в горната част на стомашно-чревния (СЧ) тракт (животозастрашаващо). Има също така 9 (3%) случая на клинично значимо неголямо кървене (CRNM) в групата на едоксабан 60 mg и 7 (2,3%) случая на CRNM кървене в групата на едоксабан 75 mg.

Освен клиничното изпитване E314 в 10 европейски страни е проведено едно проспективно, многонационално, многоцентрово, наблюдационно постмаркетингово проучване (ETNA-AF), което включва 13 980 участници. В рамките на тази популация 1 826 имат CrCl > 100 mL/min и получават едоксабан 60 mg в съответствие с критериите за прилагане, представени в КХП. Годишните честоти на съставната от исхемичен инсулт или системна емболия са 0,39%/годишно, а събития на голямо кървене са настъпили при 0,73%/годишно.

Имайки предвид общо данните от ENGAGE AF, E314 и ETNA-AF, се очаква пациентите с НКПМ и висок CrCl, лекувани с едоксабан 60 mg, да имат годишна честота на исхемичен инсулт/системна емболия $\leq 1\%$. Не се очаква повишаването на дозата над 60 mg при пациенти с НКПМ с висок CrCl



(> 100 mL/min) да осигури по-добра защита срещу инсулт и може да се асоциира с повече нежелани събития. Поради това схемата едоксабан 60 mg веднъж дневно се препоръчва при такива пациенти след внимателна оценка на индивидуалния риск от тромбоемболични събития и кървене (вж. точка 4.4.).

Пациенти, при които се предприема кардиоверсия

Проведено е многоцентрово, проспективно, рандомизирано, открито проучване със заслепено оценяване на крайните точки (ENSURE-AF), в което са рандомизирани 2199 участници (които не са приемали перорални антикоагуланти досега и такива, лекувани преди това) с НКМП, планирани за кардиоверсия, за да се сравни едоксабан 60 mg веднъж дневно с еноксапарин /варфарин, така че да се поддържа терапевтично INR от 2,0 до 3,0 (рандомизирани 1:1), средното TTR за варфарин е 70,8%. Общо 2149 участници са лекувани или с едоксабан (N = 1067), или с еноксапарин/варфарин (N = 1082). Участниците в групата за лечение с едоксабан получават 30 mg веднъж дневно, ако са налице един или повече от следните клинични фактори: умерено бъбречно увреждане (CrCl 30 – 50 mL/min), ниско телесно тегло (≤ 60 kg) или съпътстваща употреба на специфичен инхибитори на P-gr. По-голямата част от участниците в групите на едоксабан и варфарин е извършена кардиоверсия (съответно 83,7% и 78,9%) или те са претърпели спонтанна конверсия (съответно 6,6% и 8,6%). Използвана е кардиоверсия, насочена от ТЕЕ (в рамките на 3 дни от началото) или конвенционална кардиоверсия (най-малко 21 дни след предварителното лечение). Участниците са продължили да приемат лечението 28 дни след кардиоверсия.

Първичният резултат за ефикасност представлява съставна от инсулт, СЕ, МИ и СС смъртност. Общо 5 (0,5%, 95% ДИ 0,15% - 1,06%) събития възникват при участници в групата на едоксабан (N = 1095) и 11 (1,0%, 95% ДИ 0,50% - 1,78%) събития в групата на варфарин (N = 1104); съотношение на шансовете (Odds Ratio, OR) 0,46 (95% ДИ 0,12 - 1,43); ITT набор за анализ през целия период на проучването със средна продължителност 66 дни.

Първичният резултат за безопасност е съставна от значително и клинично значимо негово кървене (КЗНК). Общо 16 (1,5%, 95% ДИ 0,86% - 2,42%) събития възникват при участници в групата на едоксабан (N = 1067) и 11 (1,0%, 95% CI 0,51% - 1,81%) събития в групата на варфарин (N = 1082) група; съотношение на шансовете 1,48 (95% ДИ 0,64 - 3,55); набор за анализ за безопасност през периода на лечение.

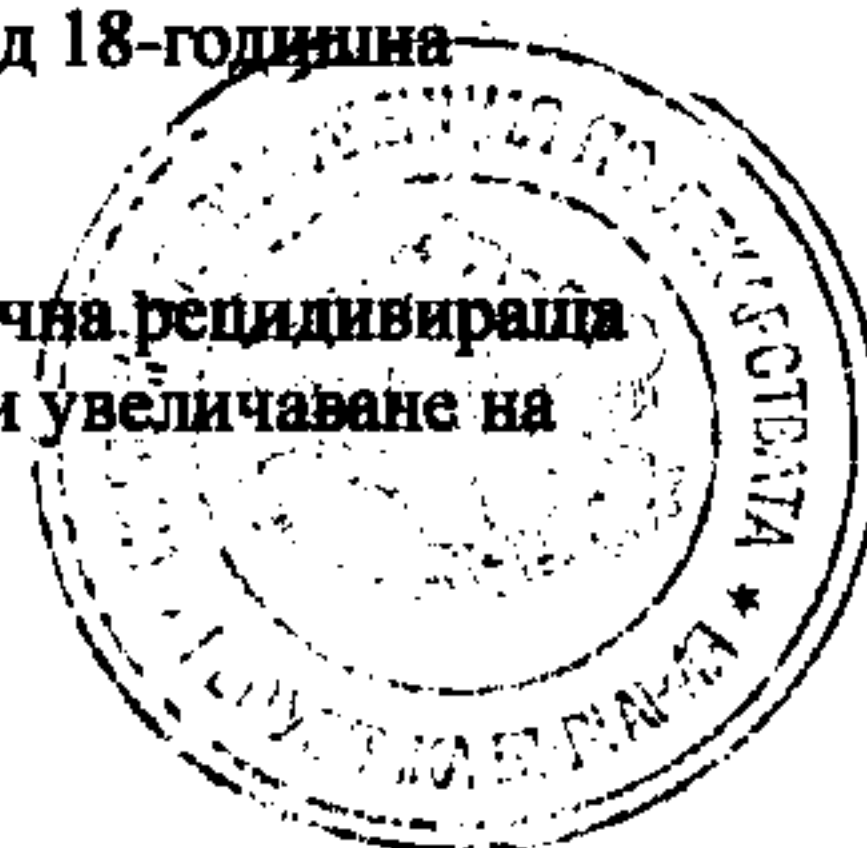
Това експлораторно проучване показва ниски честоти на голямо кървене и КЗНК и тромбоемболия в двете групи на лечение при условията на кардиоверсия.

Педиатрична популация

Безопасността, ефикасността, фармакокинетиката и фармакодинамиката на едоксабан при педиатрични пациенти от раждането до 18-годишна възраст с венозна тромбоемболия (VTE) и сърдечни заболявания с риск от тромботични събития са оценени в две проучвания фаза 3, Hokusai VTE PEDIATRICS и ENNOBLE-ATE (вж. точка 4.2). Основното педиатрично проучване, Hokusai VTE PEDIATRICS, е описано по-долу.

Основното проучване (Hokusai VTE PEDIATRICS) е открито, рандомизирано, многоцентрово, контролирано фаза 3 проучване за оценка на фармакокинетиката и фармакодинамиката на едоксабан и сравняване на ефикасността и безопасността на едоксабан със стандартна (контролна група) антикоагулантна терапия при педиатрични участници от раждането до под 18-годишна възраст с потвърдена венозна тромбоемболия (VTE).

Първичната крайна точка за ефикасност е съставната крайна точка - симптоматична рецидивираща венозна тромбоемболично заболяване, смърт в резултат на VTE и без промяна или увеличаване на



тромботичното натоварване по време на първия 3-месечен период (планувана продължителност на лечението е от 6 до 12 седмици за педиатрични пациенти от раждането до под 6-месечна възраст).

Дозите едоксабан, изпитвани в проучването Hokusai VTE PEDIATRICS, са определени според възрастта и теглото. Понижаване на дозите се препоръчва на базата на клинични фактори, включително бъбречна функция и съпътстваща употреба на P-гр инхибитори (таблица 12).

Таблица 12: Изпитвани дози едоксабан в проучването Hokusai VTE PEDIATRICS

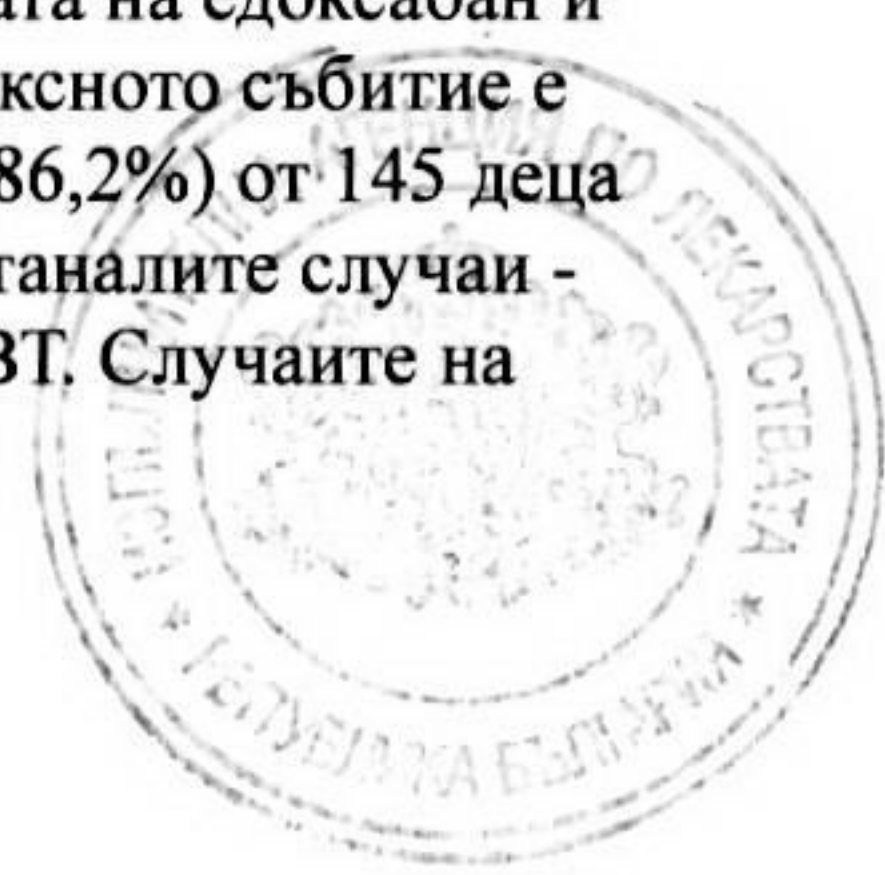
Възраст към датата на съгласие	Телесно тегло	Доза (таблетка) ^a	Доза (суспензия) ^a	Понижаване на дозата ^b
12 до <18 год.	≥60 kg	60 mg	NA	45 mg
	≥30 and <60 kg	45 mg	NA	30 mg
	<5-и персентил за възраст	30 mg	NA	NA
6 до <12 год.	<60 kg; дозата е определена на база mg/kg	NA	1,2 mg/kg (максимум 45 mg)	0,8 mg/kg (максимум 45 mg)
2 до <6 год.	Дозата е определена на база mg/kg	NA	1,4 mg/kg (максимум 45 mg)	0,7 mg/kg (максимум 24 mg)
6 месеца до <2 год.	Дозата е определена на база mg/kg	NA	1,5 mg/kg (максимум 45 mg)	0,75 mg/kg (максимум 24 mg)
>28 дни до <6 год.	Дозата е определена на база mg/kg	NA	0,8 mg/kg (максимум 12 mg)	0,4 mg/kg (максимум 6 mg)
От раждането (38 гестационни седмици) до ≤28 дни	Дозата е определена на база mg/kg	NA	0,4 mg/kg (максимум 6 mg)	0,4 mg/kg (максимум 6 mg)

NA = неприложимо; год. = години

^a Участниците са инструктирани да приемат едоксабан (таблетки или гранули) перорално веднъж дневно, по едно и също време всеки ден, със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат с чаша вода.

^b На базата на клинични фактори, включително бъбречна функция (умерено до тежко бъбречно увреждане с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) 10-20, 20-35, 30-50 ml/min/1,73m² за участници на възраст >4 и ≤8 седмици, >8 седмици и ≤2 години, >2 и ≤12 години; eGFR 35-55 mL/min/1,73m² за момчета >12 и <18 години; и eGFR 30-50 ml/min/1,73m² за момичета >12 и <18 години) и съпътстваща употреба на P-гр инхибитори (напр. циклоспорин, дронедарон, еритромицин, кетоконазол).

Общо 290 участници са рандомизирани в проучването: 147 в групата на едоксабан и 143 в контролната група със стандартно лечение, от които 286 участници приемат най-малко една доза от лекарството по проучването (mITT); 145 участници в групата на едоксабан и 141 участници в контролната група. Приблизително половината от всички участници са мъже (52,4%), по-голямата част от лекуваните участници са от бялата раса (177 [61,9%] участници). Средното тегло е 45,35 kg, а средният индекс на телесна маса (BMI) е 20,4 kg/m². Общо 167 (58,4%) участници са в кохортата от 12 до <18 години, 44 (15,4%) участници са в кохортата от 6 до <12 години, 31 (10,8%) участници са в кохортата от 2 до <6 години, 28 (9,8%) участници са в кохортата от 6 месеца до <2 години и 16 (5,6%) участници са в кохортата от 0 до <6 месеца. Общо 28 (19,3%) деца в групата на едоксабан и 31 (22,0%) деца в контролната група имат анамнеза за неоплазми. Видът на индексното събитие е дълбока венозна тромбоза (ДВТ) със или без белодробна емболия (БЕ) при 125 (86,2%) от 145 деца в групата на едоксабан и 121 (85,8%) от 141 деца в контролната група, докато останалите случаи - 20 (13,8%) в групата на едоксабан и 20 (14,2%) в контролната група - е БЕ без ДВТ. Случаите на



ДВТ най-често са локализирани в долните крайници (50 (34,5%) и 44 (31,2%) случая в групите съответно на едоксабан и контролната група), горните крайници (22 (15,2%) спрямо 24 (17,0%)) и церебрален венозен синус (27 (18,6%) спрямо 21 (14,9%)).

КР за групата на едоксабан спрямо контролната група със стандартно лечение е 1,01 (95% ДИ: 0,59 до 1,72). Горната граница на 95%-ия ДИ (1,72) надвишава предварително определената граница за не- по-малка ефикасност от 1,5, следователно не по-малката ефикасност на едоксабан спрямо стандартното лечение не е потвърдена (вж. таблица 13).

Таблица 13: Оценена съставна първична крайна точка за ефикасност – Основен период на лечение (mITT група за анализ)

	Едоксабан (N = 145)	Стандартно лечение (N = 141)
Участници със събития (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Симптоматична рецидивираща ВТЕ (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
БЕ със или без ДВТ (n, %)	0	1 (0,7)
Летална БЕ (n, %)	0	0
Нелетална БЕ (n, %)	0	1 (0,7)
Само ДВТ (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Летална ДВТ (n, %)	0	0
Нелетална ДВТ (n, %)	4 (2,8)	0
Необяснима смърт, при която не може да се изключи БТЕ (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Без промяна или усложнения на тромботичния товар на базата на образни изследвания (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Коефициент на риск ^a	1, 01	-
2-странен 95% ДИ за коефициента на риска	(0.59, 1.72)	-

ДИ = доверителен интервал; ДВТ = дълбока венозна тромбоза; mITT = модифицирана ITT популация; БЕ = белодробна емболия; ВТЕ = венозна тромбоемболия.

^a Коефициент на риск едоксабан спрямо стандартно лечение.

Бележка: Оценената съставна първична крайна точка за ефикасност включва симптоматична рецидивираща ВТЕ, смърт в резултат на ВТЕ и без промяна или увеличаване на тромботичния товар на базата на образни изследвания.

Бележка: Основен период на лечение се определя като период от рандомизацията до Визитата на Месец 3 + 3 дни.

Първичната крайна точка за безопасност е комбинация от голямо кървене и CRNM събития на кървене, възникващи по време на основния период на лечение (3 месеца + 3 дни).

Резултатите за безопасност са сравними между групите на едоксабан и на стандартно лечение. Общо 3 (2,1%) участници в групата на едоксабан и 5 (3,5%) участници в групата на стандартно лечение получават най-малко 1 оценен потвърден епизод на голямо кървене и CRNM събитие по време на основния период на лечение и в хода на лечението [КР (95% ДИ): 0,60 (0,139, 2,597)].

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Едоксабан се абсорбира с пикови плазмени концентрации в рамките на 1-2 часа. Абсолютната биоаналитичност е приблизително 62%. Храната увеличава пиковата експозиция в различна степен, но има минимален ефект върху общата експозиция. Едоксабан се прилага с или без храна при



проучването ENGAGE AF-TIMI 48 и Hokusai-VTE. Едоксабан е с ниска разтворимост при pH от 6,0 или по-високо. Едновременно приложение с инхибитори на протонната помпа няма никакво значимо влияние върху експозицията на едоксабан.

В проучване с 30 здрави доброволци, стойности на средната AUC и C_{max} при перорално приложение на 60 mg едоксабан под формата на разтрошена таблетка, смесен с ябълково пюре, или посредством назогастрална сонда, суспендирана във вода, показват биеквивалентност с интактната таблетка. Предвид предвидимия, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на едоксабан, резултатите за бионаличността от това проучване вероятно са приложими и при по-ниски дози на едоксабан.

Разпределение

Разпределението е двуфазно. Обемът на разпределение е 107 (19,9) l [средно (CO)]. Свързването с плазмените протеини *in vitro* е приблизително 55%. Няма клинично значимо кумулиране на едоксабан (коэффициент на кумулиране 1,14) при дозиране веднъж дневно. Концентрациите в стационарно състояние се достигат в рамките на 3 дни.

Биотрансформация

Непромененият едоксабан е основната форма в плазмата. Едоксабан се метаболизира чрез хидролиза (медирана от карбоксилестераза 1), конюгиране или окисление от CYP3A4/5 (<10%). Едоксабан има три активни метаболита, основният метаболит (M-4), образуван чрез хидролиза, е активен и достига по-малко от 10% от експозицията на изходното вещество при здрави лица. Експозицията на останалите метаболити е по-малко от 5%. Едоксабан е субстрат за ефлуксния транспортен белтък Р-гликопротеин (P-gp), но не е субстрат за захващащите транспортни протеини като транспортния полипептид за органични аниони OATP1B1, транспортерите за органични аниони OAT1 или OAT3 или транспортера за органични катиони OCT2. Неговият активен метаболит е субстрат за OATP1B1.

Елиминиране

При здрави лица общият клирънс се изчислява на 22 ($\pm$ 3) l/час като 50% се елиминира през бъбреците (11 l/час). На бъбречния клирънс се падат приблизително 35% от приложената доза. На метаболизма и билиарната/интестиналната екскреция се пада останалият клирънс. $t_{1/2}$ за пероралното приложение е 10 - 14 часа.

Линейност/нелинейност

Едоксабан показва приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика за дозите от 15 mg до 60 mg при здрави лица.

Специални популации

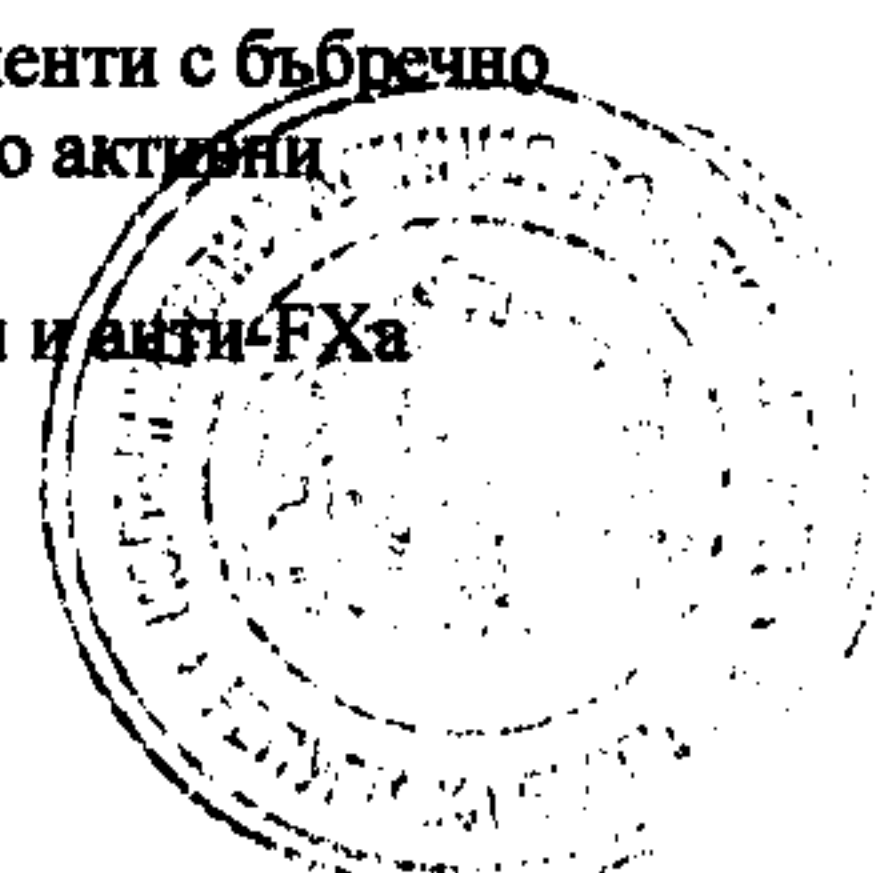
Старческа възраст

След като се вземат предвид бъбречната функция и телесното тегло, възрастта няма никакъв допълнителен клинично значим ефект върху фармакокинетиката на едоксабан при популационен фармакокинетичен анализ на основното фаза 3 проучване при НКПМ (ENGAGE AF-TIMI 48).

Бъбречно увреждане

Плазмените AUC за пациенти с лека ($CrCL > 50 - 80$ ml/min), умерено тежка ($CrCL 30 - 50$ ml/min) и тежка степен ($CrCL < 30$ ml/min, но не на диализа) на бъбречно увреждане се повишават със съответно 32%, 74% и 72% спрямо лица с нормална бъбречна функция. При пациенти с бъбречно увреждане метаболитният профил се променя и се образува по-голямо количество активни метаболити.

Съществува линейно съотношение между плазмената концентрация на едоксабан и анти-FXa активността независимо от бъбречната функция.



Пациентите с ТБН на перитонеална диализа имат 93% по-висока обща експозиция в сравнение със здрави лица.

Популационното ФК моделиране показва, че експозицията приблизително се удвоява при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCL 15 – 29 ml/min) спрямо пациентите с нормална бъбречна функция.

Анти-FXa активност по категория CrCL

Таблица 14 по-долу показва анти-фактор Ха активността на едоксабан по категория CrCL за всяко показание.

Таблица 14: Анти-Ха активност на едоксабан по креатининов клирънс

Доза едоксабан	CrCL (ml/min)	Анти-FXa активност на едоксабан след дозата (IU/ml) ¹	Анти-FXa активност на едоксабан преди дозата (IU/ml) ²
Медиана [диапазон 2,5 – 97,5%]			
Профилактика на инсулт и системен емболизъм: НКПМ			
30 mg веднъж дневно	≥ 30 to ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg веднъж дневно*	> 50 to ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	> 70 to ≤ 90	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	> 90 to ≤ 110	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	> 110 to ≤ 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]
Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (ВТЕ)			
30 mg веднъж дневно	≥ 30 to ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg веднъж дневно*	> 50 to ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	> 70 to ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	> 90 to ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	> 110 to ≤ 130	2,64 [0,13 – 5,57]	0,17 [0,00 – 1,86]
	> 130	2,39	0,13
Медиана [диапазон 2,5 – 97,5%]			
		[0,10 – 4,92]	[0,00 – 2,43]

* Понижаване на дозата до 30 mg за ниско телесно тегло ≤ 60 kg или специфични едновременно прилагани инхибитори на Р-гликопротеин (P-gp)

¹ „След дозата“ е еквивалентно на Стах (пробите за „след дозата“ са взети 1 – 3 часа след приложението на едоксабан)



² „Преди дозата“ е еквивалентно на C_{min}

Въпреки че лечението с едоксабан не изисква рутинно наблюдение, ефектът върху антикоагулацията може да се определи посредством калибриран тест за количествено определяне на антифактор Ха, което може да е полезно в извънредни ситуации, когато информацията за експозицията на едоксабан може да помогне за вземане на информирани клинични решения, например предозиране и спешна хирургическа интервенция (вж. също точка 4.4).

Хемодиализа

Една 4-часова хемодиализна сесия понижава общите експозиции на едоксабан с по-малко от 9%.

Чернодробно увреждане

Пациентите с лека или умерено тежка степен на чернодробно увреждане показват сравними фармакокинетика и фармакодинамика със съответната им контролна група със здрави доброволци. Едоксабан не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Пол

След като се има предвид телесното тегло, полът няма допълнителен клинично значим ефект върху фармакокинетиката на едоксабан при популационен фармакокинетичен анализ на фаза 3 проучването при НКПМ (ENGAGE AF-TIMI 48).

Етнически произход

При популационен фармакокинетичен анализ в проучването ENGAGE AF-TIMI, 48 пиковата и общата експозиция при пациенти от азиатски и не-азиатски произход са сравними.

Педиатрична популация

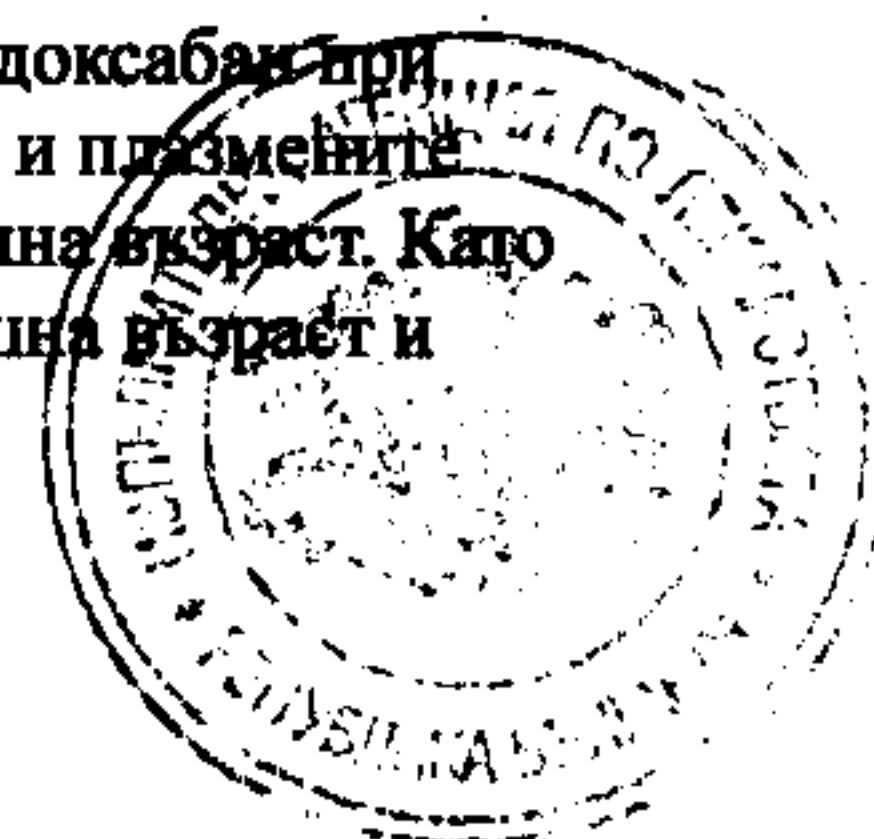
Фармакокинетиката на едоксабан е оценена при 208 педиатрични пациенти в 3 клинични проучвания (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE и ФК/ФД проучване с единична доза), като е използван популационен фармакокинетичен (PopPK) модел. Фармакокинетичните данни от 141 педиатрични пациенти участващи в Hokusai VTE PEDIATRICS и ENNOBLE-ATE са включени в PopPK анализа. Експозицията на едоксабан при педиатрични пациенти е общо взето в диапазона на експозициите, наблюдавани при възрастни пациенти, но е има 20-30% по-ниска експозиция при юноши на възраст от 12 до <18 години в сравнение с възрастни, които са получават таблетки едоксабан 60 mg. В Hokusai VTE PEDIATRICS и ENNOBLE-ATE, наблюдаваните средно геометрични най-ниски експозиции на едоксабан в педиатричната популация са 7,8 ng/mL при пациенти на възраст от 0 до <6 месеца (N = 10), 8,6 ng/mL при пациенти на възраст от 6 месеца до <2 години (N = 19), 7,4 ng/mL при пациенти на възраст от 2 до <6 години (N = 37), 13,7 ng/mL при пациенти на възраст от 6 до <12 години (N = 37) и 10,8 ng/mL при пациенти на възраст от 12 до <18 години (N = 39).

Телесно тегло

При популационен фармакокинетичен анализ на проучването ENGAGE AF-TIMI 48 при НКПМ C_{max} и AUC при пациентите с медиана на ниско телесно тегло (55 kg) са повишени със съответно 40% и 13% в сравнение с пациентите с медиана на високо телесно тегло (84 kg). При фаза 3 клиничните проучвания (както при показание НКМП, така и при ВТЕ) пациентите с телесно тегло ≤ 60 kg имат 50% понижение на дозата на едоксабан и имат сходна ефикасност и по-малко случаи на кървене в сравнение с варфарин.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Показателите PT, INR, aPTT и anti-FXa корелират линейно с концентрациите на едоксабан при възрастни. Наблюдавана е също линейна корелация между анти-FXa активността и плазмените концентрации на едоксабан при педиатрични пациенти от раждането до 18-годишна възраст. Като цяло, ФК-ФД са подобни между педиатрични пациенти от раждането до 18-годишна възраст и



възрастни пациенти с ВТЕ. Вариабилността на ФД обаче поражда значителна несигурност при оценката на тази връзка.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал или фототоксичност.

Репродуктивна токсикология

Едоксабан показва вагинални хеморагии при по-високи дози при плъхове и зайци, но няма никакви ефекти върху репродуктивните способности на възрастните плъхове.

При плъхове не се наблюдават никакви ефекти върху мъжкия и женския фертилитет.

В репродуктивните проучвания при животни, зайците показват повишена честота на вариации на жлъчния мехур в дозировка от 200 mg/kg, която е приблизително 65 пъти максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) от 60 mg/ден въз основа на общата площ на повърхността на тялото в mg/m². Наблюдава се повишение на пост-имплантационни аборти, съответно при плъхове в доза от 300 mg/kg/ден (приблизително 49 пъти МПДХ) и при зайци в доза от 200 mg/kg/ден (приблизително 65 пъти МПДХ).

Едоксабан се екскретира в кърмата на плъхове в период на лактация.

Оценка на екологичния риск (OER)

Активното вещество едоксабан този път персистира в околната среда (за указания за изхвърляне вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Целулоза, микрокристална
Хидроксипропилцелулоза
Кросповидон
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Ендора 30mg филмирани таблетки
Хипромелоза (E464)
Талк (E553b)
Макрогол (E1521)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)

Ендора 60mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)
Талк (E553b)
Макрогол (E1521)
Титанов диоксид (E171)



Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специално условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/Al, PVC/PVDC/Alu, Alu/Alu.

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворени с бяла пластмасова капачка на винт.

Картонени опаковки от 10, 14, 28 и 30 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД,
бул. “Г. М. Димитров” № 1,
гр. София 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ендора 30 mg филмирани таблетки - Рег. №
Ендора 60 mg филмирани таблетки - Рег. №

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември, 2025

