

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сетиапо 15 mg филмирани таблетки
Setiapo 15 mg film-coated tablets

Сетиапо 30 mg филмирани таблетки
Setiapo 30 mg film-coated tablets

Сетиапо 60 mg филмирани таблетки
Setiapo 60 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20250094/95/96
Разрешение №	14-03-2025
BG/MA/MP -	68159-61
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка от 15 mg съдържа 15 mg едоксабан (*edoxaban*) като тозилат монохидрат (*tosilate monohydrate*).

Всяка филмирана таблетка от 30 mg съдържа 30 mg едоксабан (*edoxaban*) като тозилат монохидрат (*tosilate monohydrate*).

Всяка филмирана таблетка от 60 mg съдържа 60 mg едоксабан (*edoxaban*) като тозилат монохидрат (*tosilate monohydrate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Сетиапо 15 mg: Червени до кафяви кръгли двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 6.5mm.

Сетиапо 30 mg: Розови кръгли двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "Z" от едната страна, с диаметър 8,0 mm.

Сетиапо 60 mg: Жълти кръгли двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 10,5 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сетиапо 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).

Сетиапо е показан за лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробна емболия (БЕ) и за 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

Препоръчителната 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 рецидивирани ДВТ и БЕ (венозна тромбоемболия, ВТЕ)

Препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно след начална 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 (венозна тромбоемболия, ВТЕ) и профилактиката на рецидивирани 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
- Съпътстваща употреба на следните инхибитори на Р-гликопротеин (Р-gp): 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-gp	Циклоспорин, дронедарон, еритромицин, кетоконазол	

Пропуснатата доза

Ако се пропусне доза едоксабан, дозата трябва да се приеме незабавно и след това да се продължи на следващия ден с еднократен дневен прием, както се препоръчва. Пациентът не трябва да приема двойна на предписаната доза в един и същ ден, за да навакса пропуснатата доза.

Преминаване на и от едоксабан

Продължаването на антикоагулантната терапия е важно при пациенти с НКПМ и ВТЕ. Може да има случаи, които налагат промяна на антикоагулантната терапия (Таблица 2).

Таблица 2: Промяна на антикоагулантната терапия при НКПМ и ВТЕ (ДВТ и БЕ)

Преминаване на едоксабан		
От	На	Препоръка
Антагонист на витамин К (ABK)	Едоксабан	Да се спре ABK и да се започне едоксабан, когато международното нормализирано съотношение (INR) е $\leq 2,5$.
Перорални антикоагуланти, различни от ABK	Едоксабан	Да се спре дабигатран, ривароксабан или апиксабан и да се започне едоксабан по времето за следващата доза от пероралния антикоагулант (вж. точка 5.1).
• дабигатран • ривароксабан • апиксабан		



Парентерални антикоагуланти	Едоксабан	Тези лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно. Подкожен антикоагулант (напр. хепарин с ниско молекулно тегло (ХНМТ), 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 на едоксабан		
От	На	Препоръка
Едоксабан	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-gp), да се прилага едоксабан с доза 15 mg веднъж дневно, заедно с подходяща доза АВК. Пациентите не трябва да приемат натоварваща доза 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 съпътстващото 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 съпътстващото лечение, INR да се измерва поне 3 пъти непосредствено преди приемане на ежедневната доза едоксабан, за да се сведе до минимум влиянието на едоксабан върху измерените стойности на INR. Съпътстващо 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 лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно. Да се спре едоксабан и да се започне парентерален антикоагулант по времето за следващата планирана доза едоксабан.

Специални популации

Популация в старческа възраст

Не се изисква понижение на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Бъбречната функция трябва да се оцени при всички пациенти, като се изчисли 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 CrCl (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 съпътстващата употреба 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:

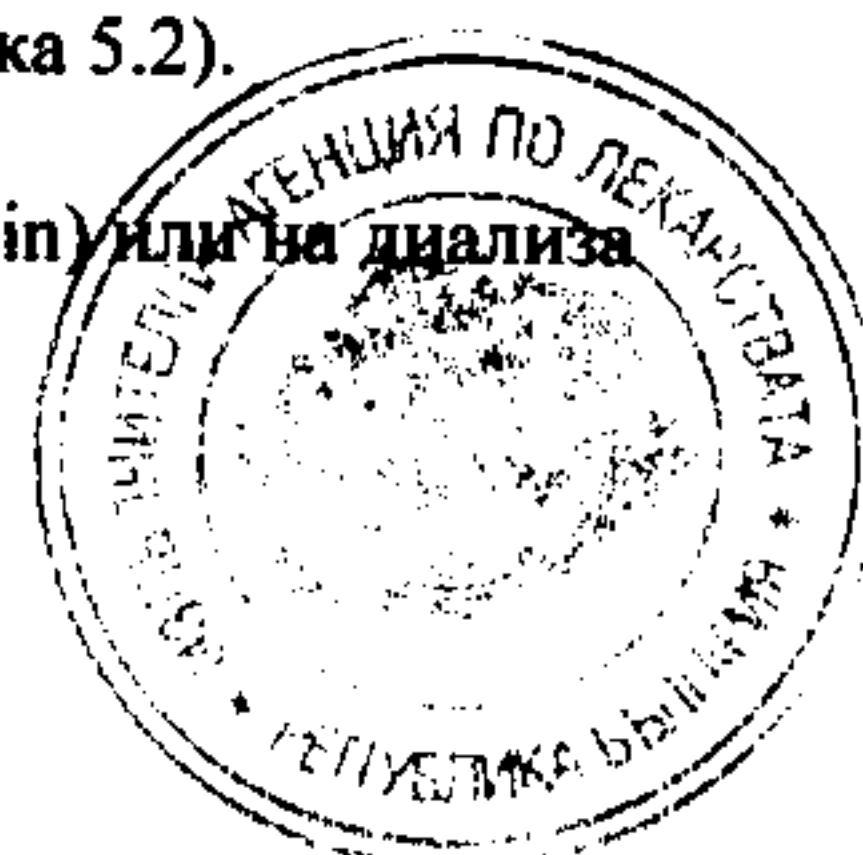
$$\frac{(140 - \text{възраст [години]}) \times \text{тегло [kg]} (\times 0,85 \text{ за жени})}{72 \times \text{серумен креатинин [mg/dl]}}$$

Методът се препоръчва, когато се оценява CrCl при пациентите 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 (аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) >2 x горната граница на нормата (ULN)) или общ билирубин $\geq 1,5$ x ULN са изключени в клиничните проучвания.

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 понижение на дозата (вж. точка 5.2).

Съпътстваща употреба на едоксабан с инхибитори на Р-гlikопротеина (P-gp)

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

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

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

Пациенти, при които се предприема кардиоверсия

Приемът на едоксабан може да започне или да продължи при пациенти, при които може да има нужда от кардиоверсия. При кардиоверсия, насочвана от трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) при пациенти, които преди това не са лекувани с антикоагуланти, лечението с едоксабан трябва да се започне най-малко 2 часа преди кардиоверсията, за да се гарантира подходяща антикоагулация (вж. точки 5.1 и 5.2). Кардиоверсията трябва да се извърши не по-късно от 12 часа след дозата едоксабан в деня на процедурата.

За всички пациенти, при които се предприема кардиоверсия: Преди кардиоверсията трябва да се поиска потвърждение, че пациентът е приел Сетиапо според предписанието. Решенията за започване и продължителност на лечението трябва да следват установените указания за антикоагулантно лечение при пациенти, при които се предприема кардиоверсия.

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

За перорално приложение.

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

За пациентите, които не могат да гълтат цели таблетки, таблетките Сетиапо може да се разтрошат и смесят с вода или ябълково пюре и незабавно да се приложат перорално (вж. точка



5.2).

Друга възможност е таблетките Сетиапо да се разтрошат и суспендират в малко количество вода и да се приложат незабавно посредством гастрална сонда за хранене, след което тя трябва да се промие с вода (вж. точка 5.2). Разтрошените таблетки Сетиапо са стабилни във вода и ябълково пюре до 4 часа.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значимо активно кървене.

Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и риск от клинично значимо кървене.

Лезия или състояние, ако бъде счетено, че представлява значим риск от масивен кръвоизлив. 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.

Съпътстващо лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин, хепарин с ниско молекулно тегло (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, ривароксабан, аписабан и др.), освен при специални обстоятелства на 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

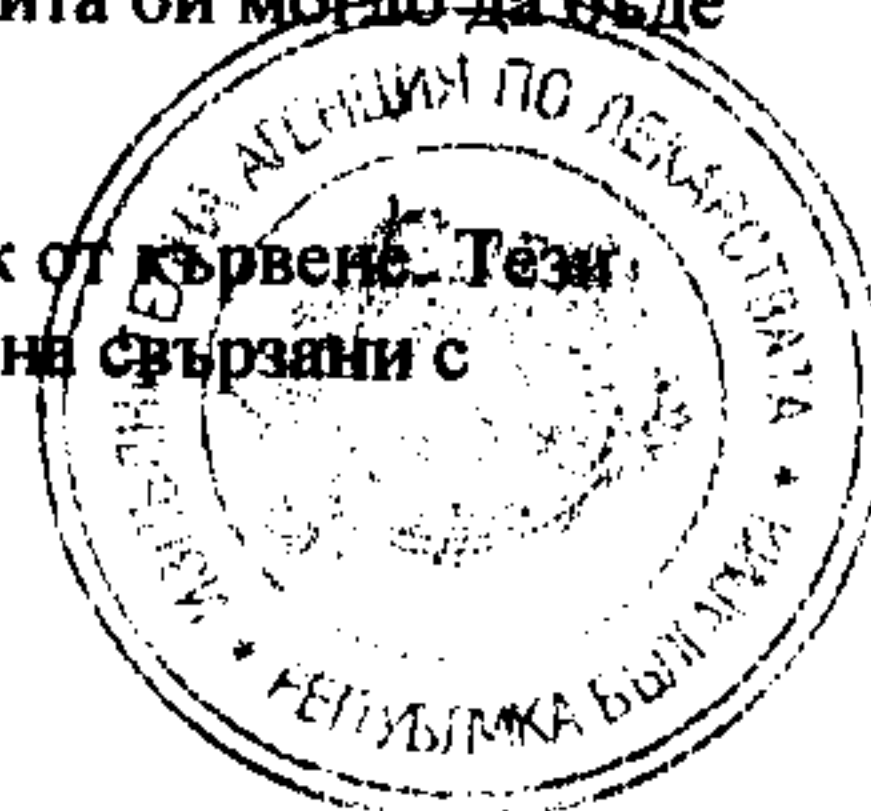
Едоксабан 15 mg не е показан като монотерапия, тъй като може да доведе до намалена ефикасност. Той е показан само в процеса на преминаване от едоксабан 30 mg (пациенти с един или повече клинични фактори за повишена експозиция, вж. таблица 1) на АВК, заедно с подходяща доза АВК (вж. таблица 2, точка 4.2).

Риск от хеморагия

Едоксабан повишава риска от кървене и може да причини сериозно, потенциално летално 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).

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

Площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) при пациенти с лека ($\text{CrCl} > 50\text{-}80\text{ ml/min}$), умерено тежка ($\text{CrCl} 30 - 50\text{ ml/min}$) и тежка степен ($\text{CrCl} < 30\text{ ml/min}$, 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). Сетиапо не се препоръчва при пациенти с 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 CrCl за едоксабан в сравнение с добре контролиран варфарин (вж. точка 5.1 за ENGAGE AF-TIMI 48 и допълнителните данни от E314 и ETNA-AF).

Едоксабан трябва да се използва единствено при пациенти с НКПМ и висок CrCl след внимателна оценка на индивидуалния риск за 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).

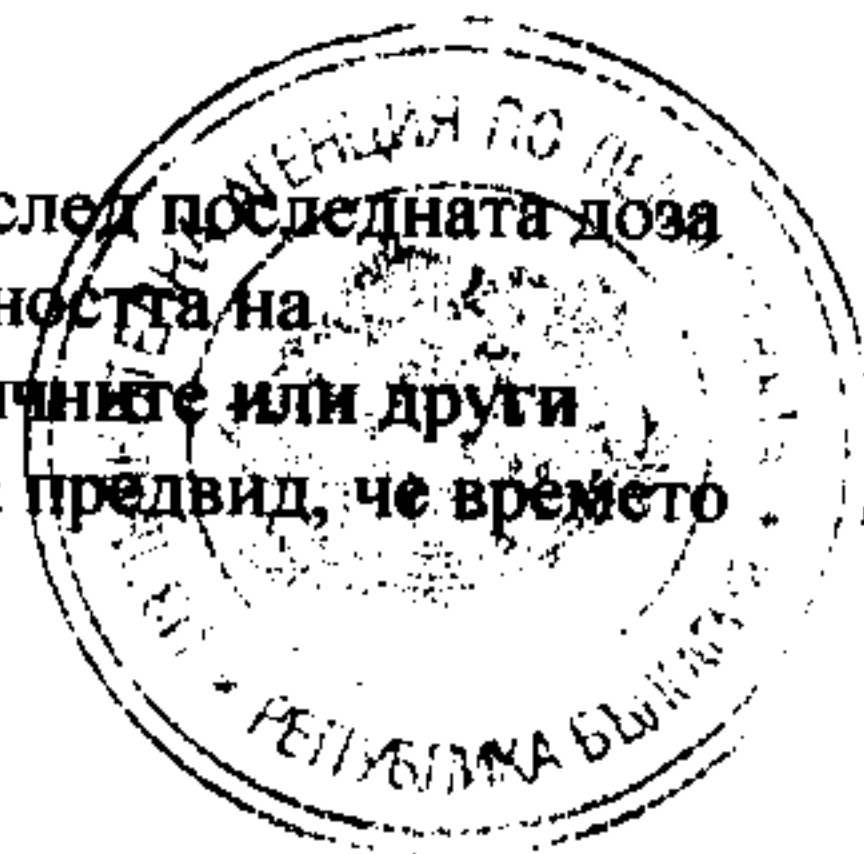
Едоксабан трябва да се използва предпазливо при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Пациентите с повишени чернодробни ензими ($\text{ALT/AST} > 2 \times \text{ULN}$) или общ билирубин $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ са изключени в клиничните проучвания. 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 рискът 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

Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, може да повиши риска от кървене. Те включват АСК, P2Y₁₂ тромбоцитни инхибитори, други антитромбоцитни средства, фибринолитична терапия, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или инхибитори 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, със или без предсърдна фибрилация, 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 НФХ при пациенти с белодробна емболия, 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 (DOAC), включително едоксабан, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, които са диагностицирани с антифосфолипиден синдром. По-специално при тройнопозитивни пациенти (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I) лечението с DOAC може да бъде свързано с повишена честота на повтарящи се тромботични събития в сравнение с терапията с антагонист на витамин К.

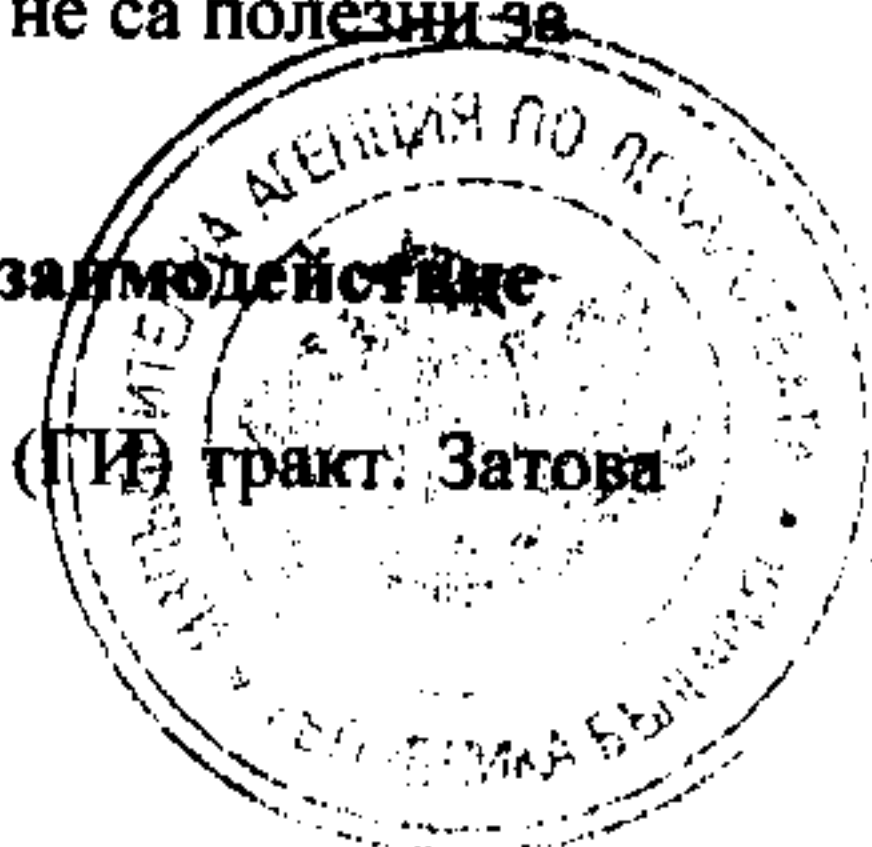
Лабораторни показатели на коагулацията

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

Едоксабан удължава стандартните показатели за кръвосъсирване като протромбиново време (PT), 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



лекарствени продукти или заболявания, които засилват изпразването на червата и чревния мотилитет, имат потенциал за понижаване на разтварянето и абсорбцията на едоксабан.

Инхибитори на P-gr

Едоксабан е субстрат на ефлуксния транспортер P-gr. При фармакокинетични (ФК) проучвания съпътстващото приложение на едоксабан с инхибиторите на P-gr циклоспорин, дронедарон, еритромицин, кетоконазол, хинидин или верапамил води до повишени плазмени концентрации на едоксабан. Съпътстващото приложение на едоксабан с циклоспорин, дронедарон, еритромицин или кетоконазол налага понижаване на дозата до 30 mg веднъж дневно. Съпътстващото 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-gr, включително протеазни инхибитори на човешкия имунодефицитен вирус (HIV).

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

- *Циклоспорин*: Едновременното приложение на единична доза циклоспорин 500 mg с единична доза едоксабан 60 mg повишава AUC и максималната серумна концентрация (C_{max}) на едоксабан със съответно 73% и 74%.
- *Дронедарон*: Дронедарон 400 mg два пъти дневно за 7 дни с единична 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 единична 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 единична 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 съпътстващото приложение със следните инхибитори на P-gr:

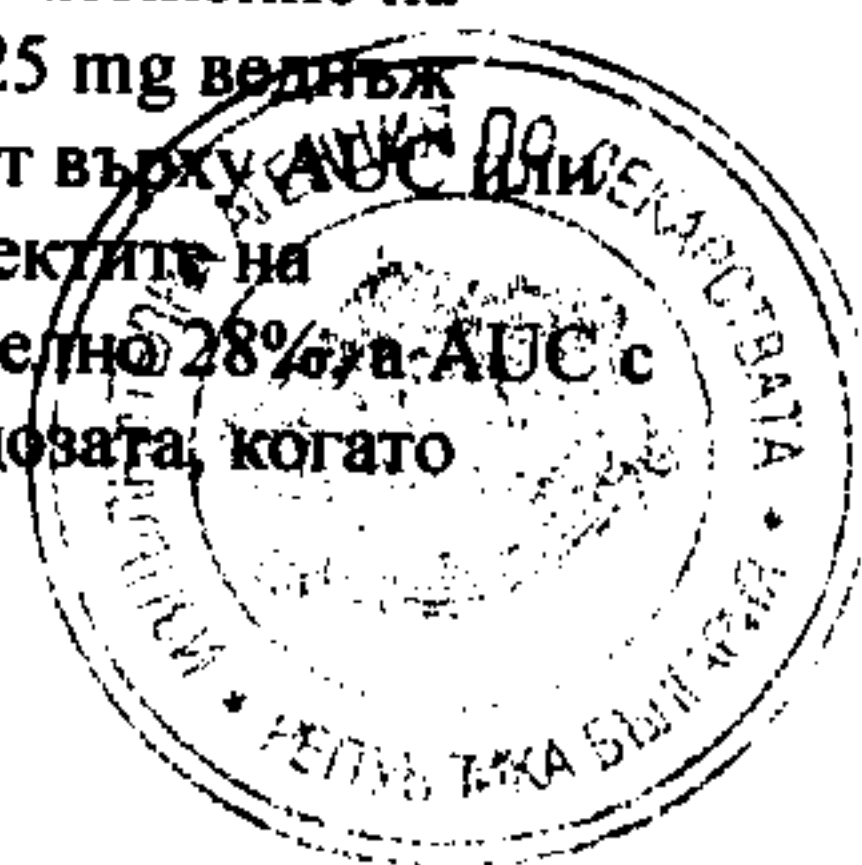
- *Хинидин*: Хинидин 300 mg веднъж дневно на ден 1 и 4 и три пъти дневно на ден 2 и 3 с единична съпътстваща доза едоксабан 60 mg на ден 3 повишава AUC на едоксабан за 24 часа със съответно 77% и C_{max} със 85%.
- *Верапамил*: Верапамил 240 mg веднъж дневно за 11 дни с единична съпътстваща доза едоксабан 60 mg на ден 10 повишава AUC и C_{max} на едоксабан с приблизително 53%.
- *Амиодарон*: Едновременното 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 участници с и без съпътстващо приложение на амиодарон.

Индуктори на P-gr

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

Субстрати на P-gr

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. При 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 промени на дозата, когато едоксабан се прилага с дигоксин.



Антикоагуланти, антитромботични средства, НСПВС и SSRI/SNRI

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

АСК: Едновременното приложение на АСК (100 mg или 325 mg) и едоксабан удължава времето на кървене в сравнение с двата лекарствени продукта поотделно. Едновременното приложение на висока доза АСК (325 mg) повишава C_{max} и AUC на едоксабан в стационарно състояние със съответно 35% и 32%. Съпътстващото продължително приложение на висока доза АСК (325 mg) с едоксабан не се препоръчва. Съпътстващото приложение на дози АСК над 100 mg трябва да се извършва единствено под медицинско наблюдение.

При клиничните проучвания съпътстващото приложение на АСК (ниска доза ≤ 100 mg/ден), други антитромботични средства и тиенопиридины 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 единична 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 съпътстващото приложение на монотерапия с тиенопиридины (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 антитромботична терапия или фибринолитични средства.

НСПВС: Едновременното приложение на напроксен и едоксабан удължава времето на кървене в сравнение с двата лекарствени продукта 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 продължителното приложение на НСПВС с едоксабан.

SSRI/SNRI: Както при другите антикоагуланти, може да съществува възможност пациентите да са изложени на повишен риск от кървене при съпътстваща употреба със SSRI или SNRI, поради съобщение за ефект върху тромбоцитите (вж. точка 4.4).

Ефект на едоксабан върху други лекарствени продукти

Едоксабан повишава C_{max} на прилагания съпътстващо 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 съпътстващо 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.

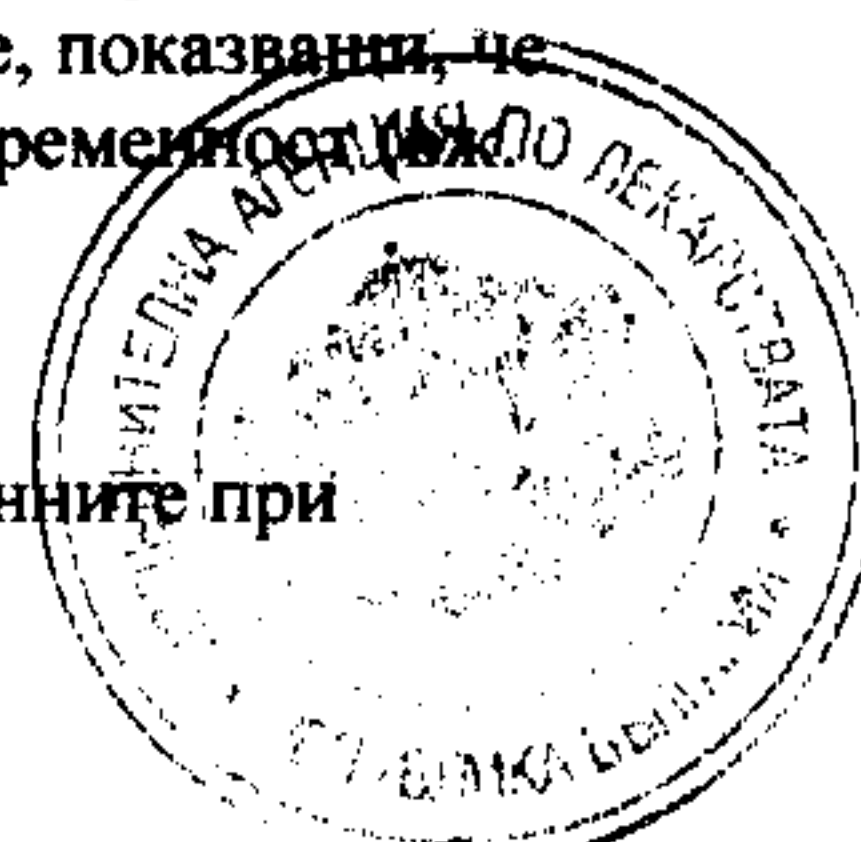
Бременност

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, Сетиапо 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 млякото. По тази причина Сетиапо 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 за фертилитета при мъжки и женски плъхове не са наблюдавани никакви въздействия (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на едоксабан се основава на две фаза 3 проучвания (21 105 пациенти с НКПМ и 8 292 пациенти с ВТЕ (ДВТ и БЕ)) и на постмаркетинговия опит.

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с лечението с едоксабан, са епистаксис (7,7%), хематурия (6,9%) и анемия (5,3%).

Кървенето може да възникне на всяко място и може да бъде тежко и дори летално (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 и НКПМ, комбинирани за двете индикации, и нежелани лекарствени реакции, установени в постмаркетингови условия. Нежеланите реакции са класифицирани по системно-органен клас (СОК) и честота според MedDRA с използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Списък на 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
Вътречерепна хеморагия (ВЧХ)	Нечести
Субарахноидна хеморагия	Редки
Нарушения на очите	
Конюнктивална/Склерална хеморагия	Нечести
Вътреочна хеморагия	Нечести
Сърдечни нарушения	
Перикардна хеморагия	Редки
Съдови нарушения	
Друга хеморагия	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	



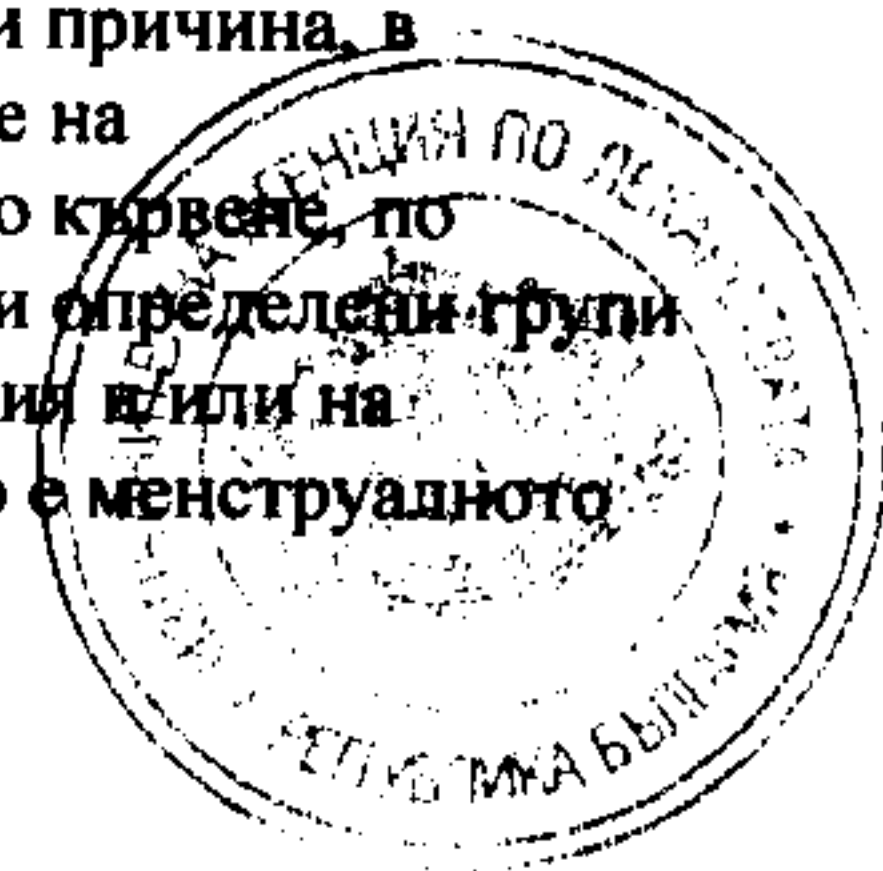
Епистаксис	Чести
Хемоптиза	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Коремна болка	Чести
Хеморагия от долните отдели на ГИ тракт	Чести
Хеморагия от горните отдели на ГИ тракт	Чести
Орална/ фарингеална хеморагия	Чести
Гадене	Чести
Ретроперитонеална хеморагия	Редки
Хепатобилиарни нарушения	
Повишен билирубин в кръвта	Чести
Повишена гамаглутамилтрансфераза	Чести
Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Нечести
Повишени трансаминази	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кожна мекотъкнна хеморагия	Чести
Обрив	Чести
Пруритус	Чести
Уртикария	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Интрамускулна хеморагия (без компартиментен синдром)	Редки
Вътреставна хеморагия	Редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Макроскопска хематурия/уретрална хеморагия	Чести
Свързана с антикогулант нефропатия	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Вагинална хеморагия ¹	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Хеморагия на мястото на пунктиране	Чести
Изследвания	
Отклонения в чернодробните функционални показатели	Чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Хеморагия на мястото на хирургичната намеса	Нечести
Субдурална хеморагия	Редки
Хеморагия във връзка с процедура	Редки

¹ Съобщаваните честоти се основават на женската популация в клиничните проучвания. 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 летален изход) ще варират в зависимост от локализацията и степента или обема на кървенето и/или анемията (вж. точка 4.9). 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. 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 компартиментен синдром и бъбречна недостатъчност в резултат на хипоперфузия или свързана с антикогулант нефропатия при използване на едоксабан. По тази причина вероятността от хеморагия трябва да се има предвид при оценката на състоянието на всеки пациент, който е подложен на антикоагулантно лечение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани 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.: +359 2 8903417, 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 антидот срещу 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 на лекарствен продукт 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 хеморагията. 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.

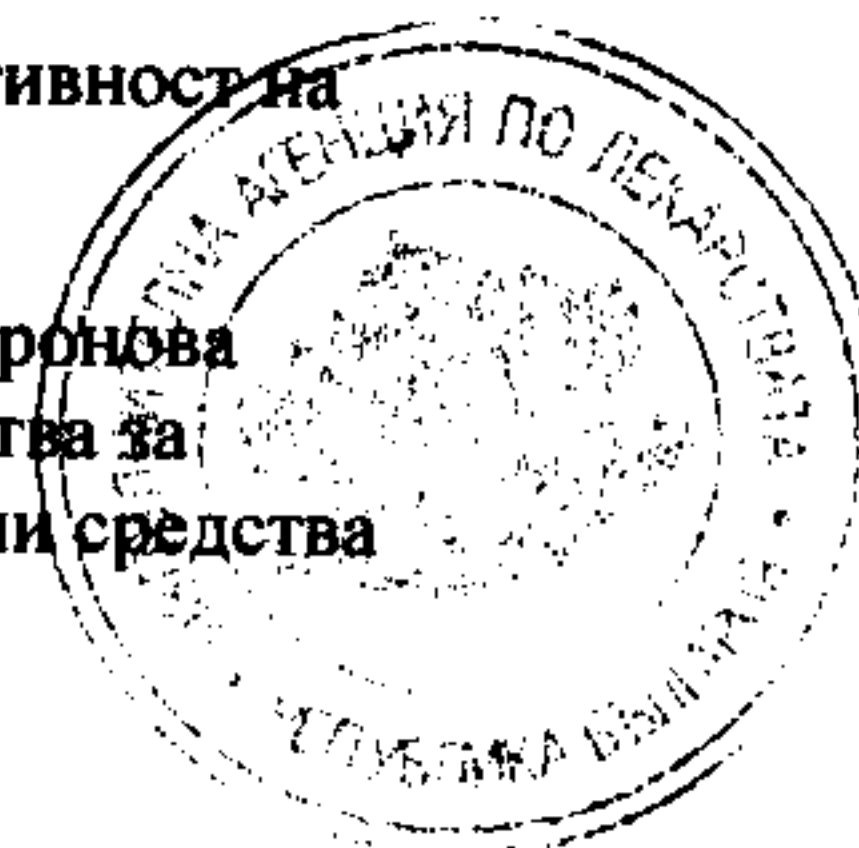
При животозастрашаващо кървене, което не може да бъде овладяно с мерки като трансфузия или хемостаза, има данни, че приложението на 4-факторен концентрат на протромбиновия комплекс (КПК) при 50 IU/kg обръща ефектите на едоксабан 30 минути след завършване на инфузията.

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 (транексамова киселина, аминокaproнова киселина) при пациенти, получаващи едоксабан. Няма нито научни доказателства за благоприятно повлияване, нито опит от използването на системни хемостатични средства



(дезмопресин, апротинин) 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 FXa, серинпротеазата, която участва в крайния общ път на коагулационната каскада. Едоксабан инхибира свободния FXa и активността на протромбиназния комплекс. Инхибирането на 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 анти FXa, са прогнозируеми и корелират с дозата и концентрацията на едоксабан. В резултат на инхибирането на FXa, едоксабан също удължава времето на съсирване при тестове като PT и 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 единична доза едоксабан 60 mg на ден 4. Определен е ефектът върху 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.

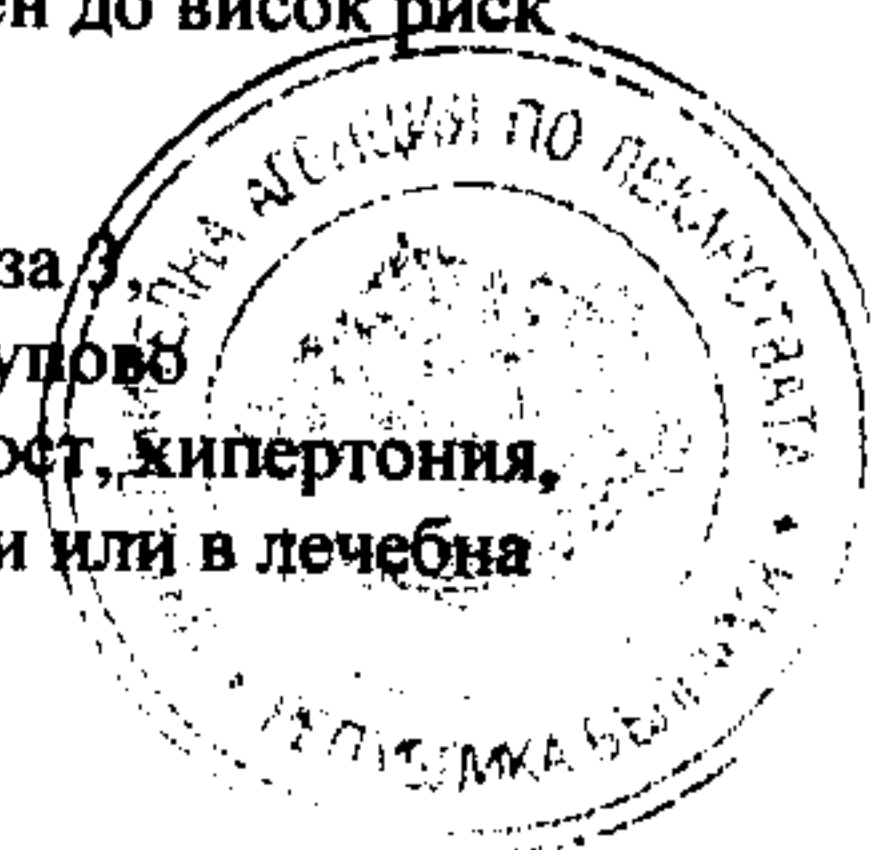
Въз основа на тези данни, когато се преминава от лечение с тези антикоагуланти на лечение с едоксабан, първата доза на едоксабан може да се започне по времето за следващата планирана доза от предшестващия антикоагулант (вж. точка 4.2).

Клинична ефикасност и безопасност

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната програма за едоксабан за предсърдно мъждене е планирана, за да се докаже ефикасност и безопасност при две дозови групи на едоксабан в сравнение с варфарин за профилактика на инсулт и системна емболия при участници с НКПМ и в умерен до висок риск от инсулт и събития на системна емболия (CCE).

При главното ENGAGE AF-TIMI 48 проучване (направлявано от събитията, фаза 3, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, 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 участниците 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-gr (верапамил, хинидин, дронедазон).

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна от инсулт и ССЕ. Вторичните крайни точки за ефикасност включват: съставна от инсулт, ССЕ и сърдечносъдова (СС) смъртност; голямо нежелано сърдечносъдово събитие, което е съставено от нелетален миокарден инфаркт (МИ), нелетален инсулт, нелетална ССЕ и смърт по СС причина или кървене; съставна от инсулт, ССЕ и смърт от всички причини.

Медианата на експозицията на лекарствения продукт 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 проследяването в пациентогодини е 19 191 и 19 216 съответно за групите на лечение с 60 mg и 30mg.

В групата на варфарин, медианата на време в терапевтичните граници (ВТГ); 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 популацията с модифицирано намерение за лечение (МНЛ). Едоксабан 60 mg е с не по-малка ефикасност от варфарин за първичната крайна точка за ефикасност – инсулт или събитие на системна емболия (ССЕ) (горната граница на 97,5% доверителен интервал (ДИ) на коефициента на риск (КР) спрямо варфарин е под предварително определената граница за не по-малка ефикасност от 1,38) (Таблица 4).

Таблица 4: Инсулти и SEE 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/SEEa		
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 (95% 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 риск спрямо варфарин, ДИ = доверителен интервал, n = брой на събитията, mITT = модифицирано намерение за лечение, N = брой на участниците в популацията mITT, SEE = събитие на системна емболия, год = година.

^a Пациентът може да е представен в няколко реда.

^b Честотата 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 популацията ITT (набор за анализ за демонстриране на превъзходство), оценени инсулт или CCE настъпват при 296 участници в лечебната група на едоксабан 60 mg (1,57% годишно) и при 337 участници в групата на варфарин (1,80% годишно). В сравнение с лекуваните с варфарин участници, КР в групата на едоксабан 60 mg е 0,87 (99% ДИ: 0,71, 1,07, p = 0,08 за превъзходство).

При подгруповите анализи за участниците 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 2,66% годишно за съответните участници 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 за първичната крайна точка за ефикасност за цялата група, изследвана при проучването.

КР (едоксабан 60 mg спр. варфарин) за първичната крайна точка в центровете с по-ниско средно време на INR в терапевтичния диапазон (INR TTR) за варфарин е 0,73 – 0,80 за най-ниските 3 квантили (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 статистически 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 на CrCl 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 CrCl 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 участниците в mITT популацията през целия период на проучването; mITT = модифицирано намерение за лечение; n = брой на пациентите в подгрупа; КР = коефициент на риск спрямо варфарин; ДИ = доверителен интервал.

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

В подгрупите за бъбречната функция, резултатите за вторичните крайни точки за ефикасност са в съответствие с тези за първичната крайна точка. Изследването за превъзходство е извършено върху ITT популацията за целия период на проучването.

Инсулт и SEE настъпват при по-малко участници 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 превъзходство).

Предварително определените съставни крайни точки за сравнението на лечебната група на едоксабан 60 mg с варфарин за инсулт, ССЕ 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 по всички причини – 0,90 (0,80, 1,01).

Резултатите за смъртност по всички причини (оценени смъртни случаи) при проучването ENGAGE AF-TIMI 48 са 769 (3,99% годишно) за участниците, 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 по всички причини (оценени смъртни случаи) за подгрупите според бъбречния статус (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 за подгрупите според бъбречния статус (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)].

Първичната крайна точка за безопасност е голямо кървене.

Има значимо понижение на риска в 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); $p = 0,0009$], ВЧХ (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 при леталните 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 превъзходство], основно поради понижението на броя на летални случаи на ВЧХ [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 в периода на лечението

	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	
ВЧХ^b		
n	61	132
Честота на събитията (%/год) ^a	0,39	0,85
КР (95% ДИ)	0,47 (0,34, 0,63)	
Летални 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: ВЧХ = вътречерепна хеморагия, КР = коефициент на риск спрямо варфарин, ДИ = доверителен интервал, CRNM = клинично значимо неголямо, n = брой на участниците със събития, N = брой на участниците в групата за анализ на безопасността, год = година.

^a Честотата на събитията (%/год) е изчислена като броя на събитията/пациентогодина експозиция.

^b ВЧХ включва първичен хеморагичен инсулт, субарахноидна хеморагия, епи-/субдурална хеморагия и исхемичен инсулт със значителна хеморагична конверсия. Всички ВЧХ, съобщени в оценените електронни карти на пациентите (eCRF) за мозъчно-съдово и невътречерепно кървене, потвърдени от оценителите, са включени в броя на ВЧХ.

^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, летално и вътречерепно кървене по категория CrCl 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 CrCl 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	1305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
> 50 до ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
> 70 до ≤ 90	1661	108	2,88	1703	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 летално кървене по категория CrCl 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	1305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
> 50 до ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
> 70 до ≤ 90	1661	10	0,26	1703	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 CrCl 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	1305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
> 50 до ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
> 70 до ≤ 90	1661	17	0,44	1703	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; mITT = модифицирано намерение за лечение; n = брой на участниците в подгрупа;

КР = коефициент на риск спрямо варфарин; ДИ = доверителен интервал.



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

^a Период на лечението: Времето от първата доза от проучвания лекарствен продукт 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 телесно тегло ≤ 60 kg, умерено тежка степен на бъбречно увреждане или съпътстваща употреба на инхибитори на P-gr, 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 подобрене на нетния клиничен резултат (първи инсулт, SEE, голямо кървене или смъртност поради всички причини; популация 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 рецидивиращи ДВТ и БЕ (ВТЕ)

Клиничната програма за едоксабан за венозна тромбоемболия (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, а 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 симптоматична ВТЕ, дефиниран като съставна от повторна симптоматична ДВТ, симптоматична нелетална БЕ и летална БЕ при пациентите по време на 12-месечния период на проучването. Вторичните резултати за ефикасност включват съставния клиничен резултат от рецидивираща ВТЕ и смъртност по 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 ($\text{CrCl } 30 - 50 \text{ ml/min}$), телесно тегло ≤ 60 kg, съпътстваща употреба на специфични инхибитори на P-gr.

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 (INR 2,0 до 3,0) е 65,6%. За пациентите с БЕ (със или без ДВТ), 47 (2,8%) на едоксабан и 65 (3,9%) от пациентите на варфарин имат рецидивираща ВТЕ [КР (95% ДИ): 0,73 (0,50, 1,06)].

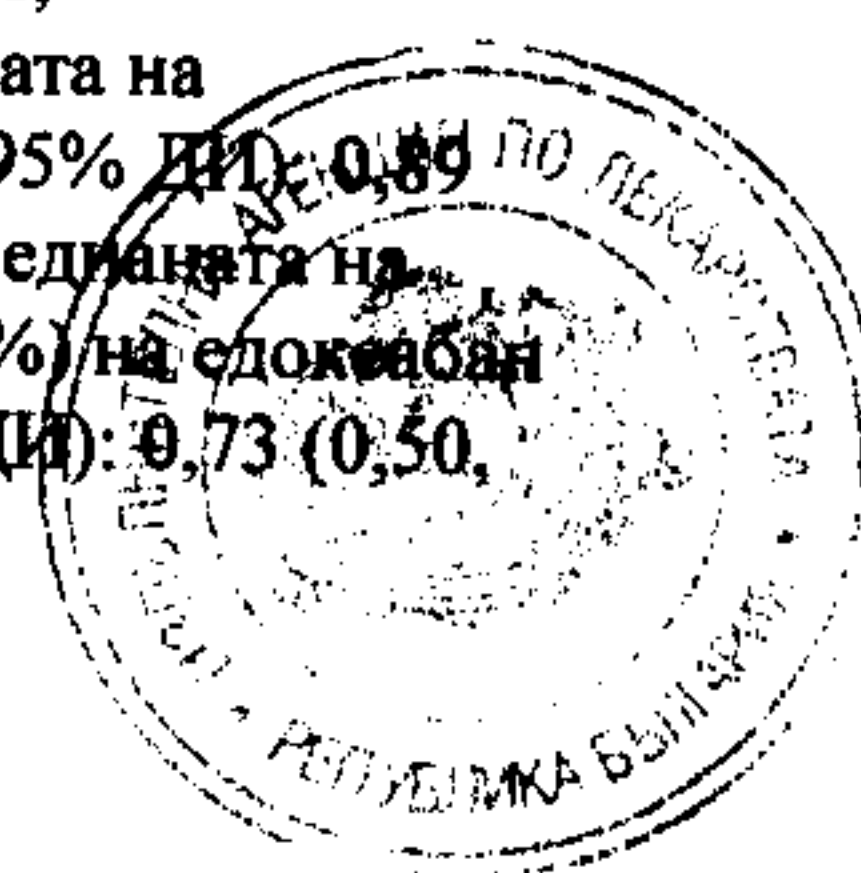


Таблица 10: Резултати за ефикасност от проучването Hokusai-VTE – група mITT, целия период на лечението

Първична крайна точка ^a	Едоксабан 60 mg (Понижена доза 30mg) (N = 4118)	Варфарин (N=4122)	Едоксабан спр. Варфарин КР (95% ДИ) ^b p-стойност ^c
Всички пациенти със симптоматичен рецидивираща ВТЕ, ^c n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) p-стойност < 0,0001 (не по-малка ефикасност)
БЕ със или без ДВТ	73 (1,8)	83 (2,0)	
Летална БЕ или смърт, когато БЕ не може да се изключи	24 (0,6)	24 (0,6)	
Нелетална 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 риск спрямо варфарин; n=брой на пациентите със събития; N = брой на пациентите в mITT популацията;

БЕ = белодробна емболия; ВТЕ = случаи на венозна тромбоемболия.

^a Първичната крайна точка за ефикасност е оценен симптоматична рецидивираща ВТЕ (т.е. съставната крайна точка от ДВТ, нелетална БЕ и летална БЕ).

^b КР, двустранният ДИ се базират на регресионния модел на Cox за пропорционалност на риска, включващ лечение и следните фактори за стратифициране при рандомизация като ковариати: по диагноза (БЕ със 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 определената граница 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 рецидивираща ВТЕ [КР (95% ДИ): 0,69 (0,36, 1,34)].

Вторичната съставна крайна точка – рецидивираща ВТЕ и смъртност по 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 по 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 N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид (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 за 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.

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 групата 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 превъзходство].

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)	
р-стойност	0,004 (за превъзходство)	
Голямо кървене n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
КР (95% ДИ)	0,84 (0,59, 1,21)	
ВЧХ летална	0	6 (0,1)
ВЧХ нелетална	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: ВЧХ = вътречерепна хеморагия, КР = коефициент на риск спрямо варфарин; ДИ= доверителен интервал; N = брой на участниците в групата за оценка на безопасността; n = брой на събитията; CRNM = клинично значимо неголямо

^a Период на лечение: времето от първата доза от проучвания лекарствен продукт 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 при участниците, които са имали понижение 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 Р-гр, 58 (7,9%) от участниците с понижена доза на едоксабан от 30 mg и 92 (12,8%) от участници на варфарин са имали голямо кървене или CRNM събитие [КР (95%): 0,62 (0,44, 0,86)].

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

Профилактика на инсулт и системна емболия при пациенти с НКПМ с висок CrCl

(CrCl > 100 ml/min) Проведено е специално, рандомизирано, двойносляпо изпитване (E314) при 607 пациенти с НКПМ с висок CrCl (CrCl > 100 ml/min, измерен по формулата на



Cockcroft- Gault) с основна цел да се оцени ФК/ФД на едоксабан 60 mg веднъж дневно спр. схемата 75 mg веднъж дневно. Освен първичната крайна точка за ФК/ФД изпитването включва оценка на клиничните крайни точки инсулт и кървене в рамките на 12-месечен период на лечение.

Дозата 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 прогнозирано.

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%).

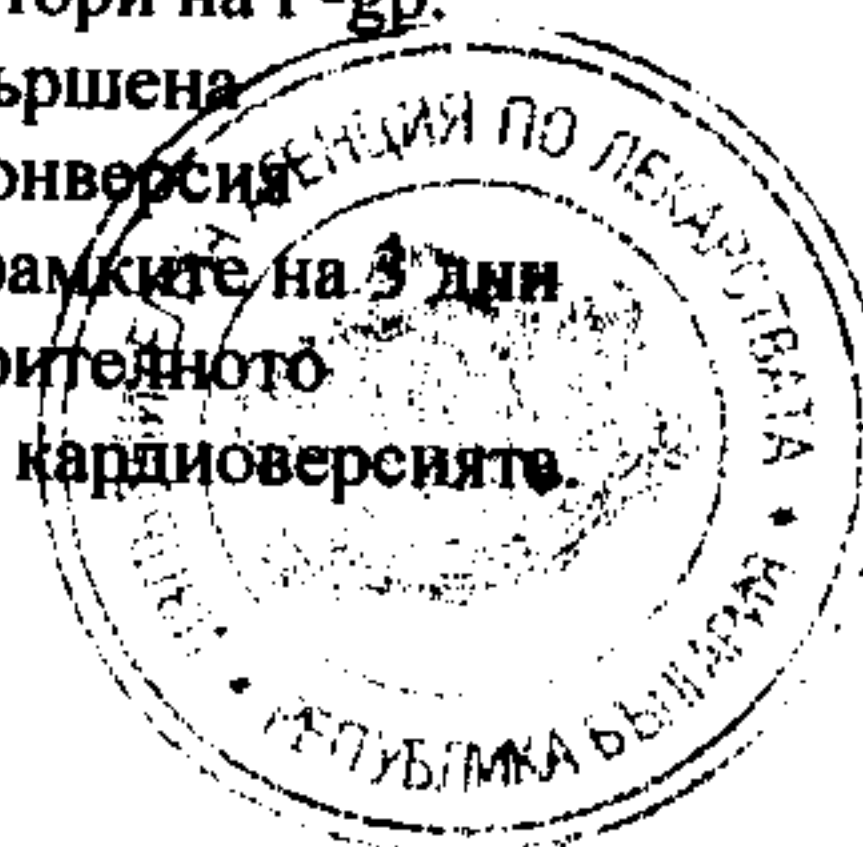
Потвърдено събитие на голямо кървене възниква при 2-ма (0,7%; 95% ДИ: 0,1% до 2,4%) от участниците в групата на едоксабан 60 mg в сравнение с 3-ма (1,0%; 95% ДИ: 0,2% до 2,9%) участници в групата на едоксабан 75 mg. От 2-та случая на голямо кървене в групата на едоксабан 60 mg единият е в критична зона/орган (вътреочно), 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 (вътремозъчно/1 с летален изход), а 1 представлява кървене в горната част на стомашно-чревния (СЧ) тракт (животозастрашаващо). Има също и 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, обсервационно 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%/год, а събития на голямо кървене възникват при 0,73%/год.

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 НКПМ, планирани за кардиоверсия, за да се сравни едоксабан 60 mg веднъж дневно с еноксапарин/варфарин, така че да се поддържа терапевтично INR от 2,0-3,0 (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 съпътстващата употреба на специфични инхибитори на P-gp. При мнозинството 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, насочвана от ТЕЕ (в рамките на 3 дни от началото) или конвенционална кардиоверсия (най-малко 21 след предварителното лечение). Участниците са продължили да приемат лечението за 28 дни след кардиоверсията.



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); ИТТ набор за анализ през целия период на проучването със средна продължителност 66 дни.

Първичният резултат за безопасност е съставна от значително и клинично значимо неголямо 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% ДИ 0,51% - 1,81%) събития в групата на варфарин (N = 1082); 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 за лечение при условията на кардиоверсия.

Педиатрична популация

Безопасността, ефикасността, фармакокинетиката и фармакодинамиката на едоксабан при педиатрични участници от раждането до 18-годишна възраст с ВТЕ 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 за сравнение на ефикасността и безопасността на едоксабан със стандартна (контролна група) антикоагулационна терапия при педиатрични участници от раждането до под 18-годишна възраст с потвърдена венозна тромбоемболия (Е).

Първичната крайна точка за ефикасност е съставната крайна точка – симптоматично рецидивиращо венозно тромбоемболично заболяване, смърт в резултат от ВТЕ и без промяна или увеличаване на тромботичния товар по време на първия 3-месечен период (плануваната 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 инхибитори на Р-gp (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 и <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 24mg)

6 месеца до <2 год.	Дозата е определена на база g/kg	NA	1,5 mg/kg (максимум 45 mg)	0,75 mg/kg (максимум 24 mg)
>28 дни до <6 месеца	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-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 инхибитори на P- gp (напр. циклоспорин, дронедарон, еритромицин, кетоконазол).

Общо 290 участници са рандомизирани в проучването: 147 в групата на едоксабан и 143 в контролната група на 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 %) и мнозинството лекувани участници са от бялата раса (177 [61,9 %] участници). Средното тегло е 45,35 kg, а средният индекс на телесната 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 %) пациенти 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 ДВТ със или без БЕ при 125 (86,2 %) от 145 деца от групата на едоксабан и 121 (85,8 %) от 141 деца в контролната група, докато при 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 церебралния венозен синус (27 (18,6 %) спрямо 21 (14,9 %)).

КР за групата на едоксабан спрямо контролната група на 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 стандартно 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 ВТЕ (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Без промяна или увеличаване 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 риск	(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 от ВТЕ и без промяна или увеличаване на тромботичния товар на базата на образни изследвания.

Бележка: Основен период на лечение се дефинира като периода 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).

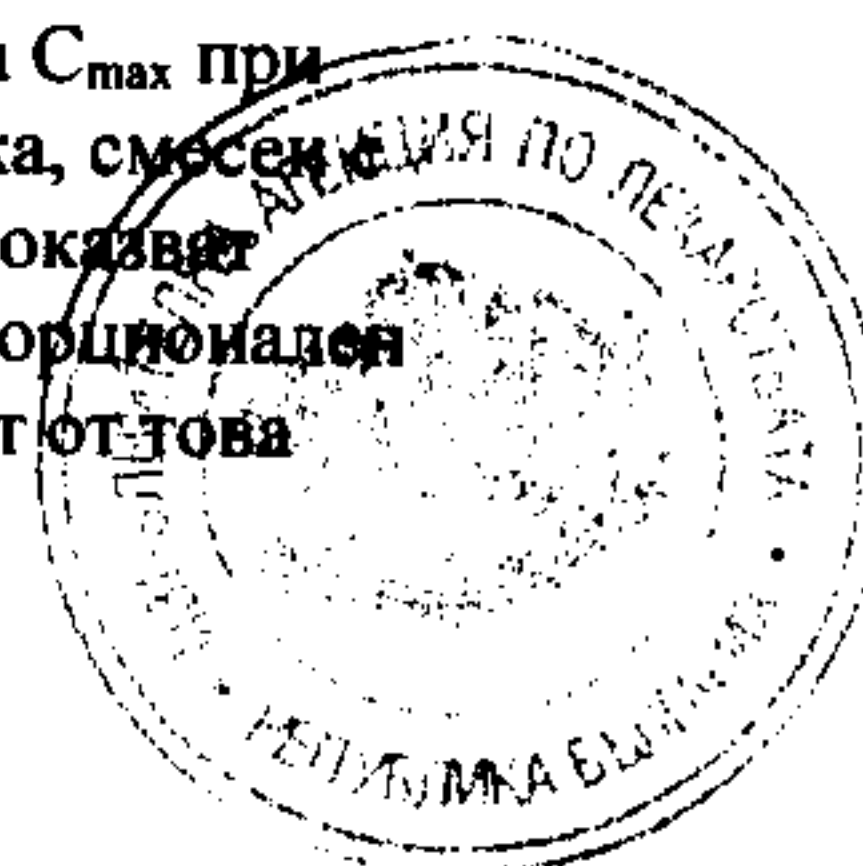
Резултатите за безопасност са сравними между групите на едоксабан и на стандартно лечение. Общо 3 (2,1 %) участници в групата на едоксабан и 5 (3,5 %) участници в групата на стандартно лечение получават най-малко 1 оценен потвърден епизод на голямо кървене и CRNM събитие по време на основния период на 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 след перорално приложение на едоксабан таблетки. Абсолютната бионаличност е приблизително 62%. Храната увеличава пиковата експозиция на едоксабан таблетки в различна степен, но има минимален ефект върху общата експозиция. Едоксабан се прилага със или без храна при проучванията ENGAGE AF-TIMI 48 и Hokusai-VTE, а също и при педиатрични проучвания за ефикасност и безопасност. Едоксабан е с ниска разтворимост при pH 6,0 или по-високо. Едновременно приложение с инхибитори на протонната помпа няма значимо влияние върху експозицията на едоксабан.

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



Разпределение

Разпределението е двуфазово. 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 (коефициент 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 чрез CYP3A4/5 (<10%). Едоксабан има три активни метаболита, основният метаболит (М-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 на ефлуксияния транспортер Р-гр, но не е субстрат на ъптейк транспортери като полипептида, транспортер на органични аниони OATP1B1, транспортерите на органични аниони OAT1 или OAT3 или транспортера на 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 очистват чрез бъбреците (11 l/час). Чрез бъбречен клирънс се елиминират приблизително 35% от приложената доза. Другите пътища на елиминиране са метаболизъм и билиарна/интестинална екскреция. $t_{1/2}$ при перорално 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 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 участници с лека ($\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/min}$), умерено тежка ($\text{CrCl} 30 - 50 \text{ ml/min}$) и тежка степен ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, 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.

Участниците 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 ($\text{CrCl} 15 - 29 \text{ ml/min}$) спрямо пациентите с нормална бъбречна функция.

Таблица 14 по-долу показва анти-FXa активността на едоксабан по категория CrCl за всяко показание.



Таблица 14: Анти-FXa активност на едоксабан по CrCl

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 системна емболия: НКПМ			
30 mg веднъж дневно	≥ 30 до ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg веднъж дневно *	> 50 до ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	> 70 до ≤ 90	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	> 90 до ≤ 110	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	> 110 до ≤ 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 до ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg веднъж дневно *	> 50 до ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	> 70 до ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	> 90 до ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	> 110 до ≤ 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]

* Понижаване на дозата до 30 mg за ниско телесно тегло ≤ 60 kg или специфични съпътстващо прилагани инхибитори на P-gr

¹ „След дозата“ е еквивалентно на C_{max} (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, антикоагулационният ефект може да се определи посредством калибриран тест за количествено определяне на анти- FXa, 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 хирургична интервенция (вж. също точка 4.4).

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 здрави доброволци. Едоксабан не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).



Пол

След като се вземе 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 неазиатски произход са сравними.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на едоксабан е оценена при 208 педиатрични участници 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 участници в Hokusai VTE PEDIATRICS и ENNOBLE-ATE са включени в PopPK анализа. Експозицията на едоксабан при педиатричните участници е общо взето в диапазона на експозициите, наблюдавани при възрастни пациенти, но има 20-30 % по-ниска експозиция при юноши на възраст от 12 до <18 години в сравнение с възрастни, които получават едоксабан таблетки от 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 участници на възраст от 0 до <6 месеца (N = 9), 8,6 ng/ml при участници на възраст от 6 месеца до <2 години (N = 19), 7,4 ng/ml при участници на възраст от 2 до <6 години (N = 36), 13,7 ng/ml при участници на възраст от 6 до <12 години (N = 38) и 10,8 ng/ml при участници 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 показанието НКПМ, 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 анти-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.

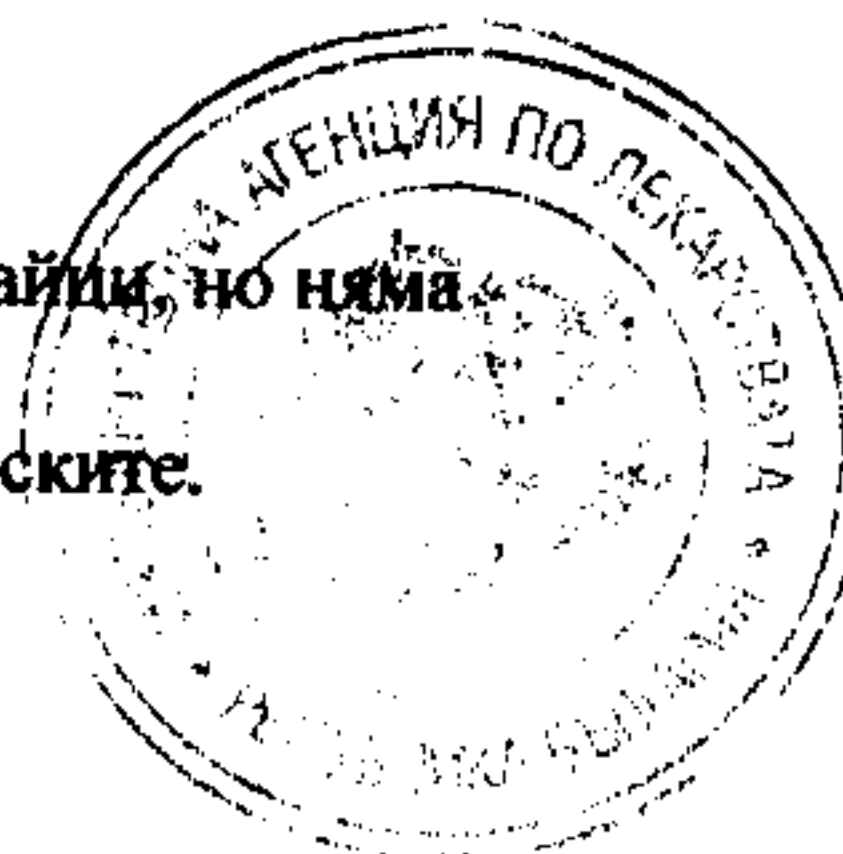
Като цяло връзките ФК-ФД са подобни между педиатричните пациенти от раждането до 18-годишна възраст и възрастните пациенти с ВТЕ. Вариабилността на ФД обаче поражда значителна несигурност при оценката на тази връзка.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Репродуктивна токсикология

Едоксабан показва вагинална хеморагия при по-високи дози при плъхове и зайци, но няма ефекти върху репродуктивните способности на възрастните плъхове. При плъхове не се наблюдават ефекти върху фертилитета при мъжките и женските.



В репродуктивните проучвания при животни, зайците показват повишена честота на вариации на жлъчния мехур при доза 200 mg/kg, която е приблизително 65 пъти максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) 60 mg/ден въз основа на общата телесна повърхност в mg/m². Наблюдава се повишена честота на постимплантационни загуби, съответно при плъхове при доза 300 mg/kg/ден (приблизително 49 пъти МПДХ) и при зайци при доза 200 mg/kg/ден (приблизително 65 пъти МПДХ).

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

Оценка на риска за околната среда (РОС)

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

Царевично нишесте

Царевично нишесте, прежелатинизирано

Кросповидон

Хидроксипропилцелулоза (E463)

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза

Макрогол

Талк

Сетиано 15 mg филмирани таблетки

Железден оксид, жълт (E172) и железен оксид, червен (E172)

Сетиано 30 mg филмирани таблетки

Железден оксид, червен (E172)

Сетиано 60 mg филмирани таблетки

Железден оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковани в PVC/PVDC//алуминий блистери



Опаковка:

15 mg: 10 филмирани таблетки

30 mg: 10, 14, 28, 30, 98 и 100 филмирани таблетки

60 mg: 10, 14, 28, 30, 60, 98 и 100 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.

Таблетките Edoxaban могат да се натрошат и разтворят в минимум 20 ml вода и да се прилагат през назогастрална сонда или сонда за стомашно хранене. Възможно е да се използва назогастрална сонда или стомашна сонда от общодостъпни материали (силикон, поливинилхлорид, полиуретан) с размер на тръбата равен или по-голям от 8 FR (PVC, PU) или 9 FR (силикон) и дължина до 125 cm. След това епруветката трябва да се промие с минимум 30 ml вода. Сетиапо суспензия трябва да се приложи в рамките на 4 часа след приготвянето. Ако не се използва веднага, разклатете суспензията преди приложение.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130,

Dolní Měcholupy

102 37 Prague 10

Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №:

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

