

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ексаблок 15 mg филмирани таблетки  
Exablok 15 mg film-coated tablets

Ексаблок 30 mg филмирани таблетки  
Exablok 30 mg film-coated tablets

Ексаблок 60 mg филмирани таблетки  
Exablok 60 mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Общ Рег. №	20250077/78/79
Разрешение №	
ВГ/М4/МР	71610-12 / 03-04-2026
Датум на издаване	

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ексаблок 15 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа едоксабан тозилат монохидрат (edoxaban tosilate monohydrate), еквивалентен на 15 mg едоксабан (edoxaban).

*Помощно вещество с известно действие:*

Всяка филмирана таблетка съдържа 63,69 mg лактоза (като монохидрат)

Ексаблок 30 mg филмирани таблетки

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

*Помощно вещество с известно действие:*

Всяка филмирана таблетка съдържа 127,39 mg лактоза (като монохидрат)

Ексаблок 60 mg филмирани таблетки

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

*Помощно вещество с известно действие:*

Всяка филмирана таблетка съдържа 254,77 mg лактоза (като монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ексаблок 15 mg филмирани таблетки

Светлооранжеви, кръгли филмирани таблетки (с диаметър приблизително 6,4 mm) с вдлъбнато релефно означение "TV" от едната страна и "15" от другата страна.

Ексаблок 30 mg филмирани таблетки

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



### Ексаблок 60 mg филмирани таблетки

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

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Ексаблок 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  $\geq 75$  години, захарен диабет, предшестващ инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА).

Ексаблок 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 бъде продължително.

##### *Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (венозна тромбоемболия, ВТЕ)*

Препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно след първоначална употреба на парентерален антикоагулант за поне 5 дни (вж. точка 5.1). Едоксабан и първоначалният парентерален антикоагулант не трябва да се прилагат едновременно.

Продължителността на терапията за лечение на ДВТ и БЕ (ВТЕ) и за профилактика на рецидивираща ВТЕ, трябва да бъде определена 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  $\leq 60$  kg
- едновременна употреба на следните инхибитори на Р-гликопротеин (P-gp): циклоспорин, дронедарон, еритромицин или кетоконазол.



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

<b>Обобщени насоки за дозиране</b>		
Препоръчителна доза		60 mg едоксабан веднъж дневно
<b>Препоръка за дозата за пациенти с един или повече от следните клинични фактори:</b>		
Бъбречно увреждане	<i>Умерено тежко или тежко (CrCL 15-50 ml/min)</i>	30 mg едоксабан веднъж дневно
Ниско телесно тегло	$\leq 60 \text{ kg}$	
Инхибитори на P-gp	<i>Циклоспорин, дронедарон, еритромицин, кетоконазол</i>	

**Пропусната доза**

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

**Преминаване към 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 терапията при НКПМ и ВТЕ (ДВТ и БЕ)**

<b>Преминаване към едоксабан</b>		
<b>От</b>	<b>На</b>	<b>Препоръка</b>
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, различни от АВК • дабигатран • ривароксабан • апиксабан	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).
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.

<b>Преминаване от едоксабан</b>		
<b>От</b>	<b>На</b>	<b>Препоръка</b>
		Съществува възможност за неадекватна антикоагулация по време на преминаването от



Едоксабан	Антагонист на витамин К (АВК)	<p>едоксабан на АВК. Трябва да се осигури продължителна адекватна антикоагулация по време на каквото и да е преминаване към алтернативен антикоагулант.</p> <p><i>Възможност за перорално лечение:</i> За пациентите понастоящем с доза от 60 mg, да се прилага доза едоксабан 30 mg веднъж дневно заедно с подходяща доза АВК.</p> <p>За пациенти понастоящем на доза от 30 mg (за един или повече от следните клинични фактори: умерено до тежко бъбречно увреждане (CrCL 15 – 50 ml/min), ниско телесно тегло или употреба на определени инхибитори на P-gp), да се прилага едоксабан в доза 15 mg веднъж дневно, заедно с подходяща доза АВК.</p> <p>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.</p> <p>След като се постигне <math>INR \geq 2,0</math> едоксабан трябва да се спре. Повечето пациенти (85%) трябва да са в състояние да постигнат <math>INR \geq 2,0</math> 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.</p> <p>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%.</p> <p><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 <math>\geq 2,0</math>, парентералният антикоагулант трябва да се спре и да се продължи АВК.</p>
Едоксабан	Перорални антикоагуланти, различни от АВК	<p>Да се спре едоксабан и да се започне антикоагулант, който не е антагонист на витамин К, по времето за следващата планирана доза от едоксабан.</p>



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 от едоксабан.
-----------	-----------------------------	--

**Специални популации**

**Популация в старческа възраст**

Не е необходимо понижаване 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 на 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 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 с повишено внимание 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 ГГН (горната граница на нормата)) или общ билирубин  $\geq 1,5$  x ГГН са изключени в клиничните изпитвания. Следователно едоксабан трябва да се използва с повишено внимание 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  $\leq 60$  kg препоръчителната доза е 30 mg едоксабан веднъж дневно (вж. точка 5.2).

#### *Пол*

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

#### *Едновременна употреба на Ексаблок с инхибитори на P-гликопротеина (P-gp)*

При пациенти, които приемат едновременно едоксабан и следните инхибитори на P-gp: циклоспорин, дронедарон, еритромицин или кетоназол, препоръчителната доза е 30 mg едоксабан веднъж дневно (вж. точка 4.5). Не е необходимо понижаване на дозата за едновременна 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 едоксабан 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 потвърдена ВТЕ (ПЕ и/или ДВТ), тъй като ефикасността не е установена. Наличните данни при пациенти с ВТЕ са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

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

За пациентите, които не могат да гълтат цели таблетки, таблетките едоксабан 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 Ексаблок да се разтрошат и суспендират в малко количество вода и да се приложат незабавно посредством назогастрална сонда или стомашна сонда, след което трябва да се промие с вода (вж. точка 5.2). Разтрошените таблетки Ексаблок 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.

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

Лезия или състояние, ако бъде сметено, 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 суспектни 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 проходим 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 фатално кървене. Препоръчва се едоксабан, подобно на други антикоагуланти, да се използва с повишено внимание 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 (напр. епистаксис, стомашно-чревно или урогенитално) 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, ако се прецени че е подходящо.

Няколко подгрупи пациенти, описани подробно по-долу, са с повишен риск от кървене. Тези пациенти следва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на свързани с кървене усложнения и анемия след започване на лечението (вж. точка 4.8). Всеки необясним спад в хемоглобина или кръвното налягане трябва 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

Едновременното 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 (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 е повишена със съответно 32%, 74% и 72%, спрямо лица с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2 за понижение на дозата).

Ексаблок не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност или на диализа (вж. точка 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 проучването ENGAGE AF-TIMI 48 и допълнителни данни от проучването E314 и ETNA-AF).

Едоксабан трябва да се използва при пациенти с НКПМ и висок креатининов клирънс само след внимателна оценка на индивидуалния риск за тромбоемболия 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 с повишено внимание при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Пациентите с повишени чернодробни ензими (ALT/AST >2 x ГГН) или общ билирубин  $\geq 1,5$  x ГГН са изключени в клиничните изпитвания. По тази причина едоксабан трябва да се използва с повишено внимание 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 чернодробната функция.

#### Спиране поради хирургична намеса и други интервенции

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

При вземане на решение дали процедурата трябва да се отложи до 24 часа след последния прием на едоксабан, трябва да се прецени съотношението на повишеният риск от кървене 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).

#### Взаимодействия с други лекарствени продукти, засягащи хемостазата

Едновременната употреба на лекарства, повлияващи хемостазата, може да повиши риска от кървене. Те включват ацетилсалицилова киселина (АСК), P2Y<sub>12</sub> тромбоцитни инхибитори, други антитромботични средства, фибринолитична терапия и хронична 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. Поради това 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 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

Директни перорални антикоагуланти (ДПА), 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 лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I), лечението с ДПА може да бъде свързано с повишена честота на рецидивиращи тромботични събития в сравнение с терапията с антагонист на витамин К.

#### Лабораторни коагулационни параметри

Въпреки че лечението с едоксабан не изисква рутинно мониториране, ефектът 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. също точка 5.2).

Едоксабан удължава стандартните показатели на кръвосъсирването като протромбиново време (PT), INR и активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), в резултат на инхибирането



фактор Ха (FХа). 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.

#### Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едоксабан се абсорбира предимно в горните отдели на гастроинтестиналния (ГИ) тракт. По тази причина лекарства или заболявания, които ускоряват изпразването на стомаха и чревния мотилитет, имат потенциал да намалят разтварянето и абсорбцията на едоксабан.

#### Инхибитори на P-gp

Едоксабан е субстрат на ефлуксияния транспортен белтък P-gp. При фармакокинетични (ФК) проучвания едновременното приложение на едоксабан с инхибиторите на P-gp циклоспорин, дронедарон, еритромицин, кетоконазол, хинидин или верапамил, води до повишени плазмени концентрации на едоксабан. Едновременното приложение на едоксабан с циклоспорин, дронедарон, еритромицин или кетоконазол налага понижаване на дозата до 30 mg веднъж дневно. Едновременното 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 едновременно със следните инхибитори на P-gp:

- *Циклоспорин*: едновременното приложение на единична доза циклоспорин 500 mg с единична доза едоксабан 60 mg повишава AUC и максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на едоксабан съответно със 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 съответно с 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 съответно с 87% и 89%.

Едоксабан 60 mg веднъж дневно се препоръчва за употреба заедно 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 единична съпътстваща доза едоксабан 60 mg на ден 3 повишава AUC на едоксабан за 24 часа със съответно 77% и  $C_{max}$  с 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 счита за клинично значимо. При проучването ENGAGE AF-TIMI 48 при НКПМ ефикасността и безопасността са сходни за пациенти със и без съпътстващо приложение на амиодарон.



- **Кларитромицин:** кларитромицин (500 mg два пъти дневно) в продължение на 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-gp

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

#### Субстрати на P-gp

**Дигоксин:** Едоксабан 60 mg веднъж дневно на дни 1 до 14 с едновременно приложение на многократни дневни дози дигоксин 0,2 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 със 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 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 в сравнение с 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 продължително приложение на висока доза АСК (325 mg) с едоксабан не се препоръчва. Едновременното приложение на дози АСК над 100 mg трябва да се извършва единствено под медицинско наблюдение.

В клинични изпитвания е разрешено едновременното приложение на АСК (ниска доза  $\leq 100$  mg/ден), други антитромботични средства и тиенопиридини, и води до приблизително 2-кратно повишение на големите кръвоизливи в сравнение със случаите без съпътстваща употреба, въпреки че в групите на едоксабан и варфарин степента е сходна (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на ниска доза АСК ( $\leq 100$  mg) не повлиява максималната или общата експозиция на едоксабан нито след единична доза, нито в стационарно състояние. Едоксабан може да се прилага заедно с ниска доза АСК ( $\leq 100$  mg/ден).

**Инхибитори на тромбоцитната агрегация:** При проучването ENGAGE AF-TIMI 48 е разрешено едновременното приложение на монотерапия с тиенопиридини (напр. клопидогрел) 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 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 другите антикоагуланти, може да съществува възможност пациентите да са изложени на повишен риск от кървене при 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

Жени с детероден потенциал трябва да избягват забременяване по време на лечение с едоксабан.

#### Бременност

Безопасността и ефикасността на едоксабан при бременни жени не са установени. Проучванията върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ексаблок е противопоказан за употреба по време на бременност поради потенциалната репродуктивна токсичност, присъщия риск от кървене и данните, показващи, че едоксабан преминава през плацентата (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 Ексаблок е противопоказан за употреба по време 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 ефекти (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ексаблок 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 базира върху две проучвания фаза 3 (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%).

Кървене може да възникне 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 и НКПМ, комбинирани за двете индикации и нежелани реакции, идентифицирани по време на постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органен клас и честота по MedDRA, като е използвана 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 ( $< 1/10\ 000$ ), 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
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Анемия	Чести
Тромбоцитопения	Нечести
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Свръхчувствителност	Нечести
Анафилактична реакция	Редки
Алергичен оток	Редки
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Световъртеж	Чести
Главоболие	Чести
Вътречерепен кръвоизлив (ВЧК)	Нечести
Субарахноидален кръвоизлив	Редки
<b>Нарушения на очите</b>	
Конюнктивални/склерални кръвоизливи	Нечести
Вътреочни кръвоизливи	Нечести
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Перикардни кръвоизливи	Редки
<b>Съдови нарушения</b>	
Други хеморагии	Нечести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Епистаксис	Чести
Хемоптиза	Нечести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Коремна болка	Чести
Кръвоизлив от долните отдели на GI тракт	Чести
Кръвоизлив от горните отдели на GI тракт	Чести
Орален/фарингеален кръвоизлив	Чести
Гадене	Чести
Ретроперитонеален кръвоизлив	Редки
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	



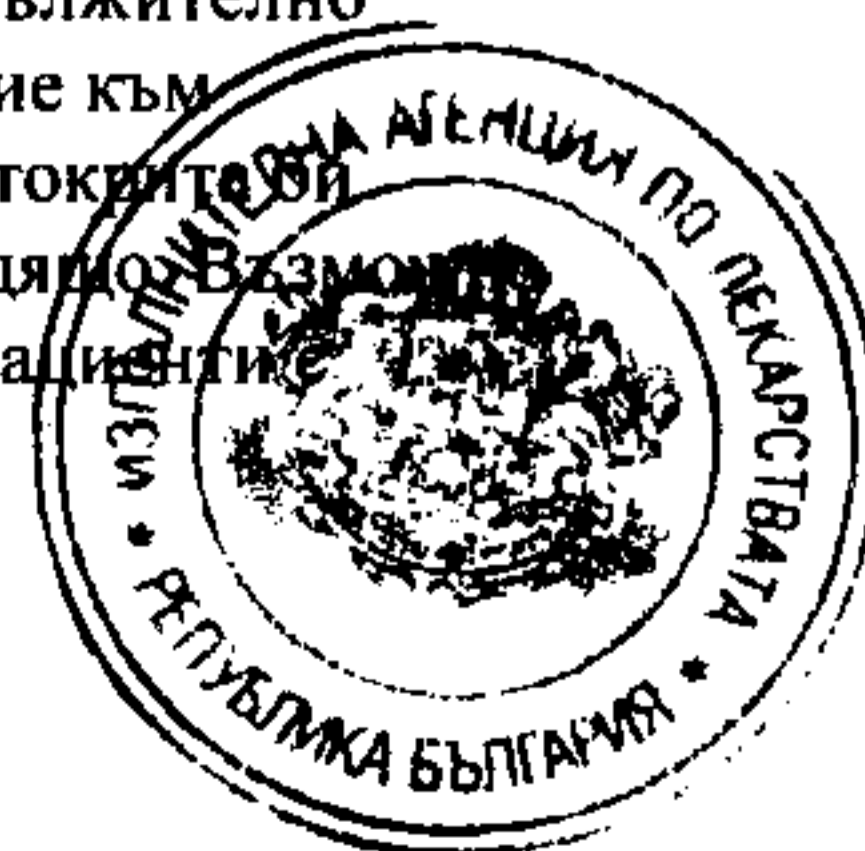
Повишен билирубин в кръвта	Чести
Повишена гамаглутамилтрансфераза	Чести
Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Нечести
Повишени трансаминази	Нечести
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Кожни мекотъканни хеморагии	Чести
Обрив	Чести
Пруритус	Чести
Уртикария	Нечести
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Интрамускулни хеморагии (без компартментен синдром)	Редки
Вътреставни хеморагии	Редки
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Макроскопска хематурия/уретрални хеморагии	Чести
Свързана с антикоагулант нефропатия	С неизвестна честота
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Вагинален кръвоизлив <sup>1</sup>	Чести
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Хеморагии на мястото на пункцията	Чести
<b>Изследвания</b>	
Отклонения в чернодробните функционални показатели	Чести
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	
Хеморагии на мястото на хирургичната намеса	Нечести
Субдурален кръвоизлив	Редки
Кръвоизлив, свързан с процедура	Редки

<sup>1</sup> 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). В клиничните проучвания лигавично кървене (напр. епистаксис, гастроинтестинално, генитоуретрално) 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, ако е прецени че е подходящо. Възможно е рискът от кървене да бъде повишен при определени групи пациенти, например пациенти



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 хипоperfузия или свързана с антикоагулант нефропатия 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 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 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.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://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 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.

#### Овластяване на кървене

Ако при пациент на лечение с едоксабан възникне усложнение, свързано с кървене, 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). Лечението трябва да е индивидуализирано в зависимост от тежестта и локализацията на кръвоизлива. При необходимост може да се използва подходящо симптоматично лечение, като 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 протромбинния 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 индивиди, получаващи едоксабан. Няма нито научни доказателства за благоприятно повлияване, нито опит от използването на системни хемостатици (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 фактор Ха, серинпротеазата, която участва в крайния общ път на коагулационната каскада. Едоксабан инхибира свободния фактор Ха и активността на протромбиназния комплекс. Инхибирането на фактор Ха 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 максимална експозиция на едоксабан ( $C_{max}$ ). Фармакодинамичните ефекти, определени чрез тест за антифактор Ха, са предсказуеми и корелират с дозата и концентрацията на едоксабан. В резултат на инхибирането на FХа, едоксабан също удължава времето на съсирване при тестове като протромбиново време (РТ) и активирано парциално тромбoplastиново 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 (РТ) и други коагулационни биомаркери (напр. анти-FХа, aPTT).

След преминаването на лечение с едоксабан на ден 4, РТ 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



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 системна емболия*

Клиничната програма за едоксабан за предсърдно мъждене е планирана, за да се докаже ефикасност и безопасност на две дозови групи на едоксабан в сравнение с варфарин за профилактика на инсулт и системна емболия 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, двойносляпо, двойномаскирано, паралелно-групово проучване) 21 105 пациенти със среден скор за застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст  $\geq 75$  години, захарен диабет, инсулт (CHADS<sub>2</sub>) 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 ( $\leq 60$  kg) или съпътстващо приложение на специфични инхибитори на P-гр (верапамил, хинидин, дронедарон).

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 проследяването 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 системна емболия (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 системна емболия 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)
<b>Първи инсулт/SEE<sup>a</sup></b>		
n	182	232
Честота на събитията (%/год) <sup>b</sup>	1,18	1,50
КР (97,5% ДИ)	0,79 (0,63, 0,99)	
p-стойност за не по-малка ефикасност <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Първи исхемичен инсулт</b>		
n	135	144
Честота на събитията (%/год) <sup>b</sup>	0,87	0,93
КР (95% ДИ)	0,94 (0,75, 1,19)	
<b>Първи хеморагичен инсулт</b>		
n	40	76
Честота на събитията (%/год) <sup>b</sup>	0,26	0,49
КР (95% ДИ)	0,53 (0,36, 0,78)	
<b>Първа SEE</b>		
n (%/год) <sup>a</sup>	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 системна емболия, год = година.

<sup>a</sup> Пациентът може да е представен в няколко реда.

<sup>b</sup> Честотата на събитията (%/год) е изчислена като броя на събитията/пациентогодини експозиция.

<sup>c</sup> 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), оценени 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  $\leq$  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 за първичната крайна точка за ефикасност за цялата група, изследвана при проучването.



Коефициентът на риска (едоксабан 60 mg спр. варфарин) за първичната крайна точка в централите с по-ниско средно време на INR в целевия 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 централите с най-добър контрол на терапията с варфарин (4<sup>ти</sup> 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 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)	
$\geq 30$ до $\leq 50$	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
> 50 до $\leq 70$	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
> 70 до $\leq 90$	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
> 90 до $\leq 110$	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
> 110 до $\leq 130$	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 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 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 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 от всички причини (оценени смъртни случаи) за бъбречните подгрупи (едоксабан спрямо варфарин): CrCL 30 до  $\leq 50$  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  $\geq 80$  ml/min [КР (95% ДИ): 1,5 (0,95, 2,35)].



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  $\leq 50$  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  $\geq 80$  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 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 вътречерепни кръвоизливи (ВЧК) [КР (95% ДИ): 0,58 (0,35, 0,95);  $p = 0,0312$ ].

**Таблица 6: Събития 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)
<b>Голямо кървене</b>		
n	418	524
Честота на събитията (%/год) <sup>a</sup>	2,75	3,43
КР (95% ДИ)	0,80 (0,71, 0,91)	
p-стойност	0,0009	
<b>ВЧК<sup>b</sup></b>		
n	61	132
Честота на събитията (%/год) <sup>a</sup>	0,39	0,85
КР (95% ДИ)	0,47 (0,34, 0,63)	
<b>Фатални случаи на кървене</b>		
n	32	59
Честота на събитията (%/год) <sup>a</sup>	0,21	0,38
КР (95% ДИ)	0,55 (0,36, 0,84)	
<b>CRNM кървене</b>		
n	1 214	1 396
Честота на събитията (%/год) <sup>a</sup>	8,67	10,15
КР (95% ДИ)	0,86 (0,80, 0,93)	
<b>Всяко потвърдено кървене<sup>c</sup></b>		
n	1 865	2 114
Честота на събитията (%/год) <sup>a</sup>	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.

<sup>a</sup> Честотата на събитията (%/год) е изчислена като броят на събитията/пациентогодина експозиция.

<sup>b</sup> ВЧК включва първичен хеморагичен инсулт, субархноидален 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.

<sup>c</sup> „Всяко потвърдено кървене“ включва тези случаи, които са дефинирани от оценител като клинично изявиени.

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<sup>a</sup>**

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 фатално кървене по категория креатининов клирънс в ENGAGE AF-TIMI 48, анализ на безопасността в периода на лечението<sup>a</sup>**

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 събития на вътречерепно кървене по категория креатининов клирънс в ENGAGE AF-TIMI 48, анализ на безопасността в периода на лечението<sup>a</sup>**

CrCL подгрупа (ml/min)	Едоксабан 60 mg (N = 7012)			Варфарин (N = 7012)			КР (95% CI)
	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 пациенти 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.

<sup>a</sup> 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-gp, 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 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 (VTE)*

Клиничната програма за едоксабан за венозна тромбоемболия (VTE) 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 симптоматична рецидивираща ДВТ, симптоматична нефатална БЕ и фатална БЕ при пациентите по време на 12-месечния период на проучването. Вторичните резултати за ефикасност включват съставния клиничен резултат от рецидивираща 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  $\leq$  60 kg, 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, рецидивиращ ВТЕ, който настъпва при 130 от 4 118 пациенти (3,2%) в групата на едоксабан спрямо 146 от 4 122 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 (със 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 <sup>a</sup>	Едоксабан 60 mg (понижена доза 30 mg) (N = 4118)	Варфарин (N = 4122)	Едоксабан спрямо варфарин КР (95% ДИ) <sup>b</sup> p-стойност <sup>c</sup>
Всички пациенти със симптоматична рецидивираща ВТЕ, <sup>c</sup> n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) p-стойност < 0,0001 (не по-малка ефикасност)
БЕ с или без ДВТ	73 (1,8)	83 (2,0)	
Фатална БЕ или смърт, когато БЕ не може да се изключи	24 (0,6)	24 (0,6)	
Нефатална 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 = белодробна емболия; ВТЕ = случаи на венозна тромбоемболия.

<sup>a</sup> Първичната крайна точка за ефикасност е оценен симптоматична рецидивираща ВТЕ (т.е. съставната крайна точка от ДВТ, нефатална БЕ и фатална БЕ)

<sup>b</sup> 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).

<sup>c</sup> p-стойността е за предварително определена 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 от рецидивираща 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  $\geq$  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.

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<sup>a</sup>**

	Едоксабан 60 mg (намалена доза 30 mg) (N = 4 118)	Варфарин (N = 4 122)
<b>Клинично значимо кървене</b> (голямо и CRNM), <sup>b</sup> n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
КР (95% ДИ)	0,81 (0,71, 0,94)	
p-стойност	0,004 (за предимство)	
<b>Голямо кървене n (%)</b>		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
КР (95% ДИ)	0,84 (0,59, 1,21)	
ВЧК фатална	0	6 (0,1)
ВЧК нефатална	5 (0,1)	12 (0,3)
<b>CRNM кървене</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
КР (95% ДИ)	0,80 (0,68, 0,93)	
<b>Всички видове кървене</b>		
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

<sup>a</sup>Период на лечение: Времето от първата доза от лекарството по проучването до последната доза плюс 3 дни.

<sup>b</sup>Първична крайна точка за безопасност: Клинично значимо кървене (съставна от голямо и клинично значимо неголямо кървене).

При подгруповите анализи за пациентите, които са имали понижение на дозата до 30 mg в проучването Hokusai-VTE поради телесно тегло  $\leq 60$  кг, умерено тежка степен на бъбречно увреждане или съпътстваща употреба на инхибитори на P-гр, 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 [КР (95%): 0,62 (0,44, 0,86)].

При проучването Hokusai-VTE нетният клиничен резултат (рецидивираща VTE, голямо кървене или смъртност от 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 основната 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



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 ( $> 100 \text{ ml/min}$ ) 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 2 199 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 2 149 участници са лекувани или с едоксабан (N = 1067), или с еноксапарин/варфарин (N = 1 082). 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 ( $\leq 60 \text{ kg}$ ) или съпътстващата употреба на специфични инхибитори на P-гр. 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); 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 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 (ВТЕ).

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 (планираната 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 P-gp (таблица 12).

**Таблица 12: Изпитвани дози едоксабан в проучването Hokusai VTE PEDIATRICS**

Възраст към датата на съгласие	Телесно тегло	Доза (таблетка) <sup>a</sup>	Доза (суспензия) <sup>a</sup>	Понижаване на дозата <sup>b</sup>
12 до <18 год.	≥60 kg	60 mg	NA	45 mg
	≥30 и <60 kg	45 mg	NA	30 mg
	<5-и перцентил 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 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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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/1,73 m<sup>2</sup> за участници на възраст >4 и ≤8 седмици, >8 седмици и ≤2 години, >2 и ≤12 години; eGFR 35-55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> за момчета >12 и <18 години; и eGFR 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. 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 неоплазма. 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



(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: Преценена комбинирана първична крайна точка за ефикасност – Основен период на лечение (набор за анализ на mITT)**

	Едоксабан (N = 145)	Стандартна грижа (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 <sup>a</sup>	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.

<sup>a</sup> 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 максимални плазмени концентрации в рамките на 1-2 часа след перорално приложение на едоксабан таблетки. Абсолютната бионаличност е приблизително 62%. Храната увеличава максималната експозиция в различна степен, но има минимален ефект върху общата експозиция. Едоксабан е прилаган със или без храна при проучванията ENGAGE АЕТИМ



48 и Hokusai-VTE, както и в педиатричните проучвания за ефикасност и безопасност. Едоксабан е с ниска разтворимост при рН от 6,0 или по-високо. Едновременното 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<sub>max</sub> при перорално приложение на 60 mg едоксабан под формата на разтрошена таблетка, смесен с ябълково пюре, или посредством назогастрална сонда, суспендиран във вода, показват биоеквивалентност 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 (стандартно отклонение, CO)]. Свързването с плазмените протеини *in vitro* е приблизително 55%. Няма никакво клинично значимо кумулиране на едоксабан (отношение на кумулиране 1,14) при приложение 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 ефлуксия 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 (± 3) l/час като 50% се очистват 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*<sub>1/2</sub> за пероралното приложение е 10-14 часа.

#### Линейност/нелинейност

Едоксабан показва приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика в дозов диапазон 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 участници 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 неговата активност 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) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

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) <sup>1</sup>	Анти-FXa активност на едоксабан преди дозата (IU/ml) <sup>2</sup>
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]
	> 50 до ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
60 mg веднъж дневно*	> 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]
	> 50 до ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
60 mg веднъж дневно*	> 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 едновременно прилагани инхибитори на Р-гликопротеин (P-gp)

<sup>1</sup> „След дозата“ е еквивалентно на C<sub>max</sub> (пробите за „след дозата“ са взети 1 – 3 часа след приложението на едоксабан)

<sup>2</sup> „Преди дозата“ е еквивалентно на C<sub>min</sub>

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 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 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 максималната и общата експозиция при пациенти от азиатски и не-азиатски 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 = 10), 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 = 37), 13,7 ng/ml при участници на възраст от 6 до <12 години (N = 37) 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 показание НКПМ, така и при ВТЕ) пациентите с телесно тегло  $\leq 60$  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 хората на базата на конвенционалните



фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, 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 върху 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 телесна повърхност в mg/m<sup>2</sup>. 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 кърмата на лактиращи плъхове.

#### Оценка на екологичния риск (OEP)

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:

Лактоза монохидрат  
Кроскармелоза натрий  
Хидроксипропилцелулоза  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

##### Ексаблок 15 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)  
Калциев карбонат (E170)  
Макрогол (MW 8000) (E1521)  
Талк (E553b)  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)

##### Ексаблок 30 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)  
Калциев карбонат (E170)  
Макрогол (MW 8000) (E1521)  
Талк (E553b)  
Червен железен оксид (E172)

##### Ексаблок 60 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)  
Калциев карбонат (E170)  
Макрогол (MW 8000) (E1521)



Талк (E553b)

Жълт железен оксид (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

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

### Ексаблок 15 mg филмирани таблетки

- PVC/PVDC алуминий или OPA/алуминий//PVC/алуминий блистери в картонени опаковки по 10 филмирани таблетки.
- PVC/PVDC алуминий или OPA/алуминий//PVC/алуминий перфорирани блистери с единични дози в картонени кутии с 10 x 1 филмирани таблетки.
- HDPE бутилки със защитена от деца PP капачка на винт, съдържаща 100 филмирани таблетки.

### Ексаблок 30 mg филмирани таблетки

- PVC/PVDC алуминий или OPA/алуминий//PVC/алуминий блистери в картонени опаковки по 10, 28, 30, 100 и 105 филмирани таблетки.
- PVC/PVDC алуминий или OPA/алуминий//PVC/алуминий перфорирани блистери с единични дози в картонени кутии с 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 98 x 1 филмирани таблетки.
- HDPE бутилки със защитена от деца PP капачка на винт, съдържаща 100 и 120 филмирани таблетки.

### Ексаблок 60 mg филмирани таблетки

- PVC/PVDC алуминий или OPA/алуминий//PVC/алуминий блистери в картонени опаковки по 10, 28, 30, 100 и 105 филмирани таблетки.
- PVC/PVDC алуминий или OPA/алуминий//PVC/алуминий перфорирани блистери с единични дози в картонени кутии с 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 98 x 1 филмирани таблетки.
- HDPE бутилки със защитена от деца PP капачка на винт, съдържаща 100 и 120 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

### Ентерално хранене

Ексаблок може да се натроши и суспендира в 60 ml вода и да се приложи през назогастрална сонда или сонда за стомашно хранене (силиконова, полиуретанова или поливинилхлоридна тръба с минимален размер 8Fr). След това сондата трябва да се промие три пъти с 30 ml вода.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фарма ЕАД  
ул. Люба Величкова“ № 9  
1407 София,  
България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ексаблок 15 mg Рег. № 20250077  
Ексаблок 30 mg Рег. № 20250078  
Ексаблок 60 mg Рег. № 20250079

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

Дата на първо разрешаване: 28.02.2025 г

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

