

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lixiana 15 mg plėvele dengtos tabletės
Lixiana 30 mg plėvele dengtos tabletės
Lixiana 60 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Lixiana 15 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje 15 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg edoksabano (tozilato pavidalu).

Lixiana 30 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje 30 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg edoksabano (tozilato pavidalu).

Lixiana 60 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje 60 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg edoksabano (tozilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Lixiana 15 mg plėvele dengtos tabletės

Oranžinės, apvalios plėvele dengtos tabletės (6,7 mm skersmens), ant kurių įspausta „DSC L15“.

Lixiana 30 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvos, apvalios plėvele dengtos tabletės (8,5 mm skersmens), ant kurių įspausta „DSC L30“.

Lixiana 60 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos, apvalios plėvele dengtos tabletės (10,5 mm skersmens), ant kurių įspausta „DSC L60“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lixiana skirtas insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV) ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių, pavyzdžiui: stazinis širdies nepakankamumas, hipertenzija, ≥ 75 metų amžius, cukrinis diabetas, anksčiau patirtas insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP).

Lixiana skirtas giliųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymui ir pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai suaugusiems pacientams (apie hemodinamiškai nestabilius pacientus, kuriems yra PE, žr. 4.4 skyriuje).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika

Rekomenduojama dozė yra 60 mg edoksabano kartą per parą.

Pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV), gydymas edoksabanu turi būti tęsiamas ilgą laiką.

GVT gydymas, PE gydymas bei pasikartojančios GVT ir PE (VTE) profilaktika

Rekomenduojama dozė yra 60 mg edoksabano kartą per parą po pradinio parenterinio antikoagulianto vartojimo mažiausiai 5 dienas (žr. 5.1 skyrių). Edoksabano ir pradinio parenterinio antikoagulianto negalima vartoti vienu metu.

GVT ir PE (venų tromboembolijos (VTE)) gydymo bei pasikartojančios VTE profilaktikos trukmė turi būti parenkama individualiai, atidžiai įvertinus gydymo naudos ir kraujavimo rizikos santykį (žr. 4.4 skyrių). Trumpą gydymo trukmę (mažiausiai 3 mėn.) reikia rinktis dėl laikinų rizikos veiksnių (pvz., neseniai atliktos chirurginės operacijos, traumos, imobilizacijos), o ilgesnę gydymo trukmę – dėl pastovių rizikos veiksnių arba idiopatinės GVT ar PE.

Gydant VNPV ir VTE pacientams, kuriems yra vienas ar keli iš toliau nurodytų klinikinių veiksnių, rekomenduojama dozė yra 30 mg edoksabano kartą per parą:

- vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (KrKl) 15-50 ml/min.);
- mažas kūno svoris, ≤ 60 kg;
- kartu vartojami šie P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriai: ciklosporinas, dronedaronas, eritromicinas ar ketokonazolas.

1 lentelė. Dozavimo gydant VNPV ir VTE (GVT ir PE) santrauka

Glaustos dozavimo gairės		
Rekomenduojama dozė		60 mg edoksabano kartą per parą
Rekomenduojamos dozės pacientams, kuriems yra vienas ar keli iš šių klinikinių veiksnių:		
Inkstų funkcijos sutrikimas	<i>Vidutinio sunkumo ar sunkus (KrKl 15-50 ml/min.)</i>	30 mg edoksabano kartą per parą
Mažas kūno svoris	≤ 60 kg	
P-gp inhibitoriai	<i>Ciklosporinas, dronedaronas, eritromicinas, ketokonazolas</i>	

Praleista dozė

Praleidus edoksabano dozę, ją reikia pavartoti nedelsiant, kitą dieną reikia toliau vartoti kitą dozę kartą per parą, kaip rekomenduojama. Pacientui negalima tą pačią dieną vartoti dvigubos skirtos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Gydymo keitimas gydymu edoksabanu ir atvirkščiai

Pacientams, kuriems yra VNPV ir VTE, svarbus tęstinis gydymas antikoagulantais. Gali būti situacijų, dėl kurių gali reikėti keisti gydymą antikoagulantais (2 lentelė).

2 lentelė. VNPV ir VTE (GVT ir PE) gydymo antikoagulantais keitimas

Gydymo keitimas gydymu edoksabanu		
Keičiamas iš	Keičiamas į	Rekomendacija
Vitamino K antagonistas (VKA)	Edoksabanas	Nutraukti VKA vartojimą ir pradėti vartoti edoksabaną, kai tarptautinis normalizuotas santykis (TNS) yra $\leq 2,5$.
Geriamieji antikoagulantai, išskyrus VKA <ul style="list-style-type: none"> • dabigatranas, • rivaroksabanas, • apiksabanas. 	Edoksabanas	Nutraukti dabigatrano, rivaroksabano ar apiksabano vartojimą ir pradėti vartoti edoksabaną kitos geriamojo antikoagulianto dozės vartojimo metu (žr. 5.1 skyrių).
Parenteriniai antikoagulantai	Edoksabanas	Šių vaistinių preparatų negalima vartoti vienu metu. Po oda vartojamas antikoaguliantas (t. y., mažos molekulinės masės heparinas (MMMH), fondaparinuksas): Nutraukti po oda leidžiamo antikoagulianto vartojimą ir pradėti vartoti edoksabaną kitos pagal grafiką po oda leidžiamos antikoagulianto dozės vartojimo metu.
		Nefrakcionuoto heparino (NFH) leidimas į veną: nutraukti infuziją ir pradėti vartoti edoksabaną po 4 valandų.

Gydymo keitimas gydymu edoksabanu		
Keičiamas iš	Keičiamas į	Rekomendacija
Edoksabanas	VKA	<p>Gydymo edoksabanu keitimo gydymu VKA metu gydymas antikoaguliantais gali būti nepakankamas. Gydymo keitimo kitu antikoaguliantu metu reikia užtikrinti nuolatinį pakankamą gydymą antikoaguliantais.</p> <p><i>Geriamieji preparatai:</i> pacientams, kurie dabar vartoja 60 mg dozę, vartoti 30 mg edoksabano kartą per parą dozę kartu su atitinkama VKA doze.</p> <p>Pacientams, kurie dabar vartoja 30 mg dozę (esant vienam ar keliems iš šių klinikinių veiksnių: vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 15-50 ml/min.), mažas kūno svoris arba kartu vartojami tam tikri P-gp inhibitoriai), vartoti 15 mg edoksabano kartą per parą dozę kartu su atitinkama VKA doze.</p> <p>Pacientams negalima vartoti VKA įsotinio dozės, siekiant greitai pasiekti stabilų TNS intervalą nuo 2 iki 3. Rekomenduojama atsižvelgti į VKA palaikomąją dozę ir ar pacientas anksčiau vartojo VKA, arba taikyti tinkamą TNS pagrįstą gydymo VKA algoritmą, laikantis vietinės praktikos.</p> <p>Pasiekus $\geq 2,0$ TNS, reikia nutraukti edoksabano vartojimą. Dauguma pacientų (85 %) turi gebėti pasiekti $\geq 2,0$ TNS per 14 edoksabano ir VKA vartojimo kartu dienų. Rekomenduojama po 14 dienų nutraukti edoksabano vartojimą ir toliau titruoti VKA, kad būtų pasiektas TNS intervalas nuo 2 iki 3.</p> <p>Rekomenduojama pirmąsias 14 vartojimo kartu dienų matuoti TNS mažiausiai 3 kartus prieš pat kasdienę edoksabano dozę, kad būtų sumažintas edoksabano poveikis TNS rodikliams. Vartojant edoksabaną ir VKA kartu, po edoksabano dozės TNS gali padidėti iki 46 %.</p> <p><i>Parenteriniai vaistiniai preparatai.</i> Nutraukti edoksabano vartojimą ir vartoti parenterinį antikoagulantą bei VKA kitos pagal grafiką edoksabano dozės vartojimo metu. Pasiekus stabilų $\geq 2,0$ TNS, reikia nutraukti parenterinio antikoagulianto vartojimą ir toliau vartoti VKA.</p>
Edoksabanas	Geriamieji antikoaguliantai, išskyrus VKA	Nutraukti edoksabano vartojimą ir pradėti vartoti ne VKA antikoagulantą kitos pagal grafiką edoksabano dozės vartojimo metu.

Gydymo keitimas gydymu edoksabanu		
Keičiamas iš	Keičiamas į	Rekomendacija
Edoksabanas	Parenteriniai antikoagulantai	Šių vaistinių preparatų negalima vartoti vienu metu. Nutraukti edoksabano vartojimą ir pradėti vartoti parenterinį antikoagulantą kitos pagal grafiką edoksabano dozės vartojimo metu.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Dozės mažinti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Prieš pradėdant gydymą edoksabanu reikia įvertinti visų pacientų inkstų funkciją, apskaičiuojant KrKl, kad būtų išskirti pacientai, sergantys galutinės stadijos inkstų liga (t. y., KrKl < 15 ml/min.), kad būtų vartojama tinkama edoksabano dozė pacientams, kurių KrKl yra 15-50 ml/min. (30 mg kartą per parą), pacientams, kurių KrKl yra > 50 ml/min. (60 mg kartą per parą) ir kai sprendžiama dėl edoksabano vartojimo pacientams, kurių KrKl yra padidėjęs (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkciją taip pat reikia įvertinti, gydymo metu įtarus inkstų funkcijos pokytį (pvz., hipovolemiją, dehidrataciją ir vartojant kartu su tam tikrais vaistiniais preparatais).

Klinikinių edoksabano tyrimų metu inkstų funkcijai (KrKl ml/min.) vertinti buvo naudojamas Cockcroft-Gault metodas. Formulė pateikiama toliau:

- taikoma kreatininui $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{amžius [metai]}) \times \text{svoris [kg]} (\times 0,85, \text{ jei moteris})}{\text{kreatinino kiekis serume } [\mu\text{mol/l}]}$$

- taikoma kreatininui mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{amžius [metai]}) \times \text{svoris [kg]} (\times 0,85, \text{ jei moteris})}{72 \times \text{kreatinino kiekis serume [mg/dl]}}$$

Šis metodas rekomenduojamas vertinant pacientų KrKl prieš gydymą edoksabanu ir jo metu.

Pacientai, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl > 50-80 ml/min.), rekomenduojama dozė yra 60 mg edoksabano kartą per parą.

Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 15-50 ml/min.), rekomenduojama dozė yra 30 mg edoksabano kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (KrKl < 15 ml/min.) arba kuriems taikoma dializė, edoksabano vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Edoksabano negalima vartoti pacientams, sergantiems kepenų liga, susijusia su koagulopatija ir klinikiniu požūriu reikšmingo kraujavimo rizika (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, edoksabano vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama dozė yra 60 mg edoksabano kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra

lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, edoksabaną reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems nustatytas padidėjęs kepenų fermentų (alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas $> 2 \times$ viršutinė normos riba (VNR)) arba $\geq 1,5 \times$ VNR bendras bilirubino kiekis, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Todėl šiai populiacijai edoksabaną reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Prieš pradėdant vartoti edoksabaną, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

Kūno svoris

Pacientams, kurie sveria ≤ 60 kg, rekomenduojama dozė yra 30 mg edoksabano kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Lytis

Dozės mažinti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Lixiana vartojimas kartu su P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais

Pacientams, kurie kartu vartoja Lixiana ir šiuos P-gp inhibitorius: ciklosporiną, dronedaroną, eritromiciną ar ketokonazolą, rekomenduojama dozė yra 30 mg Lixiana kartą per parą (žr. 4.5 skyrių). Kartu vartojant amjodaroną, chinidiną ar verapamilį, dozės mažinti nereikia (žr. 4.5 skyrių). Lixiana vartojimas kartu su kitais P-glikoproteino inhibitoriais, įskaitant ŽIV proteazės inhibitorius, neištirtas.

Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Gydymą Lixiana galima pradėti arba tęsti pacientams, kuriems gali reikėti taikyti kardioversiją. Taikant transezofagine echokardiogramą (TEE) kontroliuojamą kardioversiją pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydomi antikoagulantais, gydymą Lixiana reikia pradėti likus ne mažiau kaip **2 valandoms** iki kardioversijos, kad būtų užtikrinta pakankama antikoaguliacija (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Kardioversiją reikia atlikti ne vėliau kaip praėjus 12 valandų po Lixiana dozės vartojimo procedūros dieną.

Visiems pacientams, kuriems atliekama kardioversija: prieš kardioversiją reikia įsitikinti, kad pacientas vartojo Lixiana, kaip nurodė gydytojas. Sprendimus pradėti arba tęsti gydymą reikia priimti, vadovaujantis parengtomis rekomendacijomis dėl pacientų, kuriems atliekama kardioversija, gydymo antikoagulantais.

Vaikų populiacija

Edoksabano nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams nuo gimimo iki 18 metų, kuriems patvirtinta VTE (PE ir (arba) GVT), nes veiksmingumas neištirtas. Turimi duomenys apie pacientus, kuriems yra VTE, pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Edoksabaną galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, Lixiana tabletes galima susmulkinti, sumaišyti su vandeniu arba obuolių tyrė ir nedelsiant išgerti (žr. 5.2 skyrių).

Taip pat Lixiana tabletes galima susmulkinti ir ištirpinti nedideliame vandens kiekyje ir nedelsiant supilti per nazogastrinį zondą arba maitinimui skirtą skrandžio zondą, kurį po to reikia praplauti vandeniu (žr. 5.2 skyrių). Sutraišytos Lixiana tabletės vandenyje ir obuolių tyrėje išlieka stabilios iki 4 valandų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kliniškai reikšmingas aktyvus kraujavimas.

Kepenų liga, susijusi su koagulopatija ir klinikiniu požiūriu reikšmingo kraujavimo rizika.

Sužalojimas arba būklė, jeigu tai vertinama, kaip ženkli didžiojo kraujavimo rizika. Šioms būklėms gali būti priskiriamos esamos arba neseniai buvusios virškinimo trakto opos, esami piktybiniai navikai, sukeltys didelę kraujavimo riziką, neseniai buvusi galvos smegenų arba stuburo trauma, neseniai buvusi galvos smegenų, stuburo arba akies chirurginė operacija, neseniai buvęs intrakranijinis kraujavimas, žinoma arba įtariama stemplės venų varikozė, įgimtos arterioveninės anomalijos, kraujagyslių aneurizmos arba didžiosios stuburo ar galvos smegenų kraujagyslių anomalijos.

Nekontroliuojama sunki hipertenzija.

Tuo pačiu metu taikomas gydymas bet kuriais kitais antikoaguliantais, pvz., NFH, MMMH (enoksaparinu, dalteparinu ir kt.), heparino dariniais (fondaparinksu ir kt.), geriamaisiais antikoaguliantais (varfarinu, dabigatranu, eteksilatu, rivaroksabanu, apiksabanu ir kt.), išskyrus ypatingus gydymo geriamaisiais antikoaguliantais keitimo atvejus (žr. 4.2 skyrių) arba kai NFH vartojamas tokiomis dozėmis, kurios būtinos, kad išliktų pralaidus centrinės venos arba arterijos kateteris (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

15 mg edoksabano dozė nėra skirta monoterapijai, nes gali sumažėti veiksmingumas. Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti tik keičiant gydymą 30 mg edoksabano (pacientams, kuriems yra vienas ar keli klinikiniai padidėjusios ekspozicijos veiksniai; žr. 1 lentelę) gydymu VKA, kartu su atitinkama VKA doze (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje).

Hemoragijos rizika

Edoksabanas didina kraujavimo riziką ir gali sukelti sunkų, potencialiai mirtiną kraujavimą. Kaip ir gydant kitais antikoaguliantais, pacientams, kuriems yra padidėjusios kraujavimo rizikos būklės, edoksabaną rekomenduojama vartoti atsargiai. Jei pasireiškia sunkus kraujavimas, edoksabano vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.8 ir 4.9 skyrius).

Klinikinių tyrimų metu gleivinių kraujavimai (pvz., iš nosies, virškinimo trakto, lyties organų ir šlapimo takų) ir anemija dažniau buvo pastebėti taikant ilgalaikį gydymą edoksabanu nei gydant VKA. Taigi, papildant reikiamą klinikinį stebėjimą, slaptam kraujavimui nustatyti gali būti naudinga atlikti hemoglobino ir (arba) hematokrito laboratorinius tyrimus, kurie laikomi tam tinkamais.

Keliems pacientų pogrupiams, kaip nurodyta žemiau, yra padidėjusi kraujavimo rizika. Pradėjus gydymą, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo komplikacijų požymių bei simptomų ir anemijos (žr. 4.8 skyrių). Esant bet kokiam nepaaiškinamam hemoglobino sumažėjimui ar kraujospūdžio kritimui, reikia ieškoti kraujavimo vietos.

Edoksabano antikoaguliacinio poveikio standartiniais laboratoriniais tyrimais patikimai stebėti negalima.

Specifinio antikoaguliacinį poveikį neutralizuojančio preparato, skirto edoksabanui, nėra (žr. 4.9 skyrių).

Hemodializė prie edoksabano klirensu reikšmingai neprisideda (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dėl potencialiai didesnės kraujavimo rizikos edoksabaną vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR) reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas lengvas (KrKl > 50-80 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl 30-50 ml/min.) ir sunkus (KrKl < 30 ml/min., bet netaikoma dializė) inkstų funkcijos sutrikimas, plotas po kreive (AUC) plazmoje padidėjo atitinkamai 32 %, 74 % ir 72 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla buvo normali (apie dozės mažinimą žr. 4.2 skyriuje).

Pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga arba kuriems taikoma dializė, Lixiana vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcija pacientams, kuriems yra VNPV

Vartojant edoksabaną, nustatyta veiksmingumo mažėjimo didėjant KrKl tendencija, palyginti su gerai kontroliuojamu varfarinu (žr. 5.1 skyriuje apie ENGAGE AF-TIMI 48 ir papildomus E314 bei ETNA-AF duomenis).

Pacientams, kuriems yra VNPV ir didelis KrKl, reikia skirti tik atidžiai įvertinus individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.

Inkstų funkcijos vertinimas: visiems pacientams gydymo pradžioje ir po to, kai yra klinikinių indikacijų, reikia stebėti KrKl (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Edoksabano nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, edoksabaną reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (ALT/AST > 2 x VNR) arba $\geq 1,5$ x VNR bendras bilirubino kiekis, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Todėl šiai populiacijai edoksabaną reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Prieš pradėdant vartoti edoksabaną, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

Ilgiau kaip 1 metus edoksabanu gydomiems pacientams reikia periodiškai stebėti kepenų funkciją.

Vartojimo nutraukimas dėl chirurginės operacijos ar kitos intervencijos

Jei reikia nutraukti antikoagulantų vartojimą, kad būtų sumažinta kraujavimo atliekant chirurgines ar kitas procedūras rizika, edoksabano vartojimą reikia nutraukti kiek galima greičiau, pageidautina likus mažiausiai 24 valandoms iki procedūros.

Sprendžiant, ar reikia atidėti procedūrą, kol bus praėję 24 valandos po paskutinės edoksabano dozės, reikia įvertinti padidėjusios kraujavimo rizikos ir intervencijos skubumo santykį. Po chirurginės ar kitos procedūros edoksabano vartojimą reikia atnaujinti, kai tik bus pasiekta pakankama hemostazė, atsižvelgiant į tai, kad edoksabano terapinis antikoaguliacinis poveikis pasireiškia po 1-2 valandų. Jei chirurginės intervencijos metu ar po jos negalima vartoti geriamųjų vaistinių preparatų, apsvarstykite galimybę skirti parenterinį antikoagulantą ir po to jį pakeisti gydymu geriamuoju edoksabanu kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

Sąveika su kitais hemostazę veikiančiais vaistiniais preparatais

Vartojant kartu hemostazę veikiančius vaistinius preparatus, gali padidėti kraujavimo rizika. Tarp jų yra ASR, P2Y₁₂ trombocitų inhibitoriai, kiti antitromboziniai preparatai, fibrinolitikiniai preparatai, selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) ir ilgą laiką vartojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) (žr. 4.5 skyrių).

Protezuoti širdies vožtuvai ir vidutinio sunkumo arba sunki mitralinė stenozė

Edoksabano vartojimas pacientams su mechaniniais širdies vožtuvais, pacientams per pirmuosius 3 mėnesius po biologinio protezuoto širdies vožtuvo implantavimo, kuriems pasireiškia arba nepasireiškia prieširdžių virpėjimas, arba pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunki mitralinė stenozė, neiširtas. Todėl edoksabano vartoti šiems pacientams nerekomenduojama.

Hemodinamiškai nestabilūs pacientai, kuriems yra PE, arba pacientai, kuriems reikalinga trombolizė arba plaučių embolektomija

Edoksabano nerekomenduojama vartoti vietoj NFH pacientams, kuriems yra plaučių embolija, kurie yra hemodinamiškai nestabilūs arba kuriems gali būti atliekama trombolizė arba plaučių embolektomija, nes edoksabano saugumas ir veiksmingumas esant šioms klinikinėms būklėms neiširti.

Pacientai, kurie serga aktyviu vėžiu

Edoksabano veiksmingumas ir saugumas aktyviu vėžiu sergantiems pacientams, jį skiriant GVT gydyti ir (arba) profilaktikai, neiširti.

Antifosfolipidiniu sindromu sergantys pacientai

Tiesioginio poveikio geriamieji antikoagulantai (TPGA), įskaitant edoksabaną, nerekomenduojami antifosfolipidiniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems praeityje buvo nustatyta trombozė. Taikant gydymą TPGA, visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyti visų trijų pogrupių antifosfolipidiniai antikūnai (vilkligės antikoagulantai, antikardiolipino antikūnai ir anti-beta 2-glikoproteino I antikūnai), tromboziniai reiškiniai gali pasikartoti dažniau, nei taikant vitamino K antagonistų terapiją.

Laboratoriniai krešėjimo rodikliai

Nors įprastinėmis sąlygomis edoksabano koncentracijos stebėti nereikia, kad ypatingais atvejais būtų lengviau priimti klinikinį sprendimą, pvz., perdozavus arba skubios chirurginės operacijos atveju, antikoaguliacinį poveikį galima įvertinti atlikus kalibruotą kiekybinį Xa antifaktoriaus (anti-FXa) tyrimą (taip pat žr. 5.2 skyrių).

Edoksabanas padidina standartinių krešėjimo tyrimų rodiklius, pvz., protrombino laiką (PL), TNS ir aktyvintą dalinį tromboplastino laiką (aDTL) dėl Xa faktoriaus (FXa) slopinimo. Tačiau vartojant numatomą terapinę vaistinio preparato dozę, šių krešėjimo tyrimų rezultatų pokyčiai yra nedideli ir labai skiriasi įvairiems pacientams ir jie nėra naudingi stebint antikoaguliacinį edoksabano poveikį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Edoksabanas daugiausiai absorbuojamas viršutinėje virškinimo trakto (VT) dalyje. Todėl vaistiniai preparatai ar ligų būklės, kurios didina skrandžio išsituštinimą ir žarnyno peristaltiką, gali mažinti edoksabano tirpimą ir absorbciją.

P-gp inhibitoriai

Edoksabanas yra P-gp efliukso nešiklio substratas. Farmakokinetikos (FK) tyrimų metu vartojant edoksabaną kartu su P-gp inhibitoriais ciklosporinu, dronedaronu, eritromicinu, ketokonazolu, chinidinu ar verapamilium, padidėjo edoksabano koncentracija plazmoje. Vartojant edoksabaną kartu su ciklosporinu, dronedaronu, eritromicinu ar ketokonazolu, reikia sumažinti dozę iki 30 mg kartą per parą. Vartojant edoksabaną kartu su chinidinu, verapamilium ar amjodaronu, remiantis klinikiniais duomenimis, dozės mažinti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Edoksabano vartojimas kartu su kitais P-gp inhibitoriais, įskaitant žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) proteazės inhibitorius, neiširtas.

30 mg edoksabano kartą per parą reikia vartoti, kol kartu vartojami šie P-gp inhibitoriai:

- *Ciklosporinas*: vartojant vienkartinę 500 mg ciklosporino dozę kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze, edoksabano AUC ir didžiausia koncentracija serume (C_{max}) padidėjo atitinkamai 73 % ir 74 %.
- *Dronedaronas*: vartojant 400 mg dronedarono du kartus per parą 7 dienas kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 5 dieną, edoksabano AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 85 % ir 46 %.
- *Eritromicinas*: vartojant 500 mg eritromicino keturis kartus per parą 8 dienas kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 7 dieną, edoksabano AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 85 % ir 68 %.
- *Ketokonazolas*: vartojant 400 mg ketokonazolo kartą per parą 7 dienas kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 4 dieną, edoksabano AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 87 % ir 89 %.

60 mg edoksabano kartą per parą rekomenduojama vartoti, kol kartu vartojami šie P-gp inhibitoriai:

- *Chinidinas*: vartojant 300 mg chinidino kartą per parą 1 ir 4 dienomis ir tris kartus per parą 2 ir 3 dienomis, kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 3 dieną, edoksabano AUC per 24 valandas padidėjo 77 %, C_{max} padidėjo 85 %.
- *Verapamilis*: vartojant 240 mg verapamilio kartą per parą 11 dienų kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 10 dieną, edoksabano AUC ir C_{max} padidėjo maždaug 53 %.
- *Amjodaronas*: vartojant 400 mg amjodarono kartą per parą kartu su 60 mg edoksabano kartą per parą, AUC padidėjo 40 %, C_{max} padidėjo 66 %. Šis poveikis nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu. Atliekant ENGAGE AF-TIMI 48 VNPV tyrimą, veiksmingumo ir saugumo rezultatai buvo panašūs tiriamiesiems, kurie kartu vartojo amjodarono ir kurie jo kartu nevartojo.
- *Klaritromicinas*: klaritromicinas (500 mg du kartus per parą), vartojamas 10 dienų kartu su vienkartinę 60 mg edoksabano doze 9 dieną, padidino edoksabano AUC ir C_{max} atitinkamai maždaug 53 % ir 27 %.

P-gp induktoriai

Edoksabaną vartojant kartu su P-gp induktoriumi rifampicinu, nustatytas vidutinio edoksabano AUC sumažėjimas, sutrumpėjęs pusinės eliminacijos laikas ir kartu – galimas farmakodinaminių poveikių sumažėjimas. Edoksabaną vartojant kartu su kitais P-gp induktoriais (pvz., fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu arba jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais), gali sumažėti edoksabano koncentracija plazmoje. Edoksabaną vartoti kartu su P-gp induktoriais reikia atsargiai.

P-gp substratai

Digoksinas

Vartojant 60 mg edoksabano kartą per parą 1-14 dienomis kartu su keliomis 0,25 mg digoksino paros dozėmis du kartus per parą (8 ir 9 dienomis) bei 0,25 mg kartą per parą (10-14 dienomis), edoksabano C_{max} padidėjo 17 %, reikšmingo poveikio AUC arba inkstų klirensui esant pastoviai koncentracijai nenustatyta. Kai buvo tiriamas ir edoksabano poveikis digoksino farmakokinetikai, digoksino C_{max} padidėjo maždaug 28 %, AUC – 7 %. Šis poveikis nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu. Vartojant edoksabaną kartu su digoksinu, dozės koreguoti nereikia.

Antikoagulantai, antitrombocitiniai preparatai, NVNU ir SSRI (SNRI)

Antikoagulantai

Vartoti edoksabano kartu su kitais antikoaguliantais negalima dėl padidėjusios kraujavimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).

ASR

Kartu vartojant ASR (100 mg ar 325 mg) ir edoksabaną, pailgėjo kraujavimo laikas, palyginti su šių vaistinių preparatų vartojimu atskirai. Kartu vartojant didelę (325 mg) ASR dozę, edoksabano pastovios koncentracijos C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 35 % ir 32 %. Kartu ilgą laiką vartoti didelę (325 mg) ASR dozę ir edoksabaną nerekomenduojama. Kartu vartoti didesnes nei 100 mg ASR dozes galima tik prižiūrint medikams.

Klinikinių tyrimų metu buvo leidžiama kartu vartoti ASR (mažą ≤ 100 mg per parą dozę), kitus antitrombocitinius preparatus ir tienopiridinus, dėl to didysis kraujavimas padidėjo maždaug 2 kartus, palyginti su kraujavimu kartu nevartojant kitų preparatų, nors kraujavimo stiprumas edoksabano ir varfarino grupėse buvo panašus (žr. 4.4 skyrių). Kartu vartojant mažą (≤ 100 mg) ASR dozę, didžiausia arba bendra edoksabano ekspozicija po vienkartinės dozės arba esant pastoviai koncentracijai nepakito.

Edoksabaną galima vartoti kartu su maža (≤ 100 mg per parą) ASR doze.

Trombocitų inhibitoriai

Tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu buvo leidžiama kartu taikyti tienopiridinų (pvz., klopido grelio) monoterapiją, dėl to padidėjo kliniškai reikšmingas kraujavimas, nors kraujavimo rizika vartojant edoksabaną sumažėjo, palyginti su rizika vartojant varfariną (žr. 4.4 skyrių).

Edoksabano vartojimo kartu su dvigubu gydymu antitrombocitiniais preparatais arba gydymu fibrinolitiniiais preparatais patirties yra labai nedaug.

NVNU

Kartu vartojant naprokseną ir edoksabaną, pailgėjo kraujavimo laikas, palyginti su šių vaistinių preparatų vartojimu atskirai. Naproksenas poveikio edoksabano C_{max} ir AUC neturėjo. Klinikinių tyrimų metu kartu vartojant NVNU padidėjo kliniškai reikšmingas kraujavimas. Ilgą laiką vartoti NVNU su edoksabanu nerekomenduojama.

SSRI (SNRI)

Kaip ir vartojant kitus antikoagulantus, tuo pat metu vartojant SSRI arba SNRI, dėl nustatyto šių vaistinių preparatų poveikio trombocitams, pacientams gali kilti didesnė kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Edoksabano poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Vartojant edoksabaną, 28 % padidėjo kartu vartojamo digoksino C_{max} , tačiau AUC nepakito. Edoksabanas poveikio chinidino C_{max} ir AUC neturėjo.

Vartojant edoksabaną, kartu vartojamo verapamilio C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai 14 % ir 16 %.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi vengti pastoti gydymo edoksabanu metu.

Nėštumas

Edoksabano saugumas ir veiksmingumas nėštumo metu neištirti. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Dėl galimo toksinio poveikio reprodukcijai, būdingos kraujavimo rizikos ir įrodymų, kad edoksabanas prasiskverbia pro placentą, Lixiana negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Edoksabano saugumas ir veiksmingumas žindymo metu neištirti. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad edoksabanas išsiskiria į patelių pieną. Todėl Lixiana negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Reikia nuspręsti, ar reikia nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo vaistiniu preparatu.

Vaisingumas

Specifinių edoksabano tyrimų, skirtų poveikiui žmonių vaisingumui įvertinti, neatlikta. Atliekant žiurkių patelių ir patinų vaisingumo tyrimą, poveikio nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lixiana gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Edoksabano saugumo duomenys paremti dviem III fazės tyrimais (21 105 pacientai, kuriems nustatyta VNPV, ir 8 292 pacientai, kuriems nustatyta VTE (GVT ir PE)) bei patirtimi po vaistinio preparato registracijos.

Dažniausiai nustatytos šios su gydymu edoksabanu susijusios nepageidaujamos reakcijos: kraujavimas iš nosies (7,7 %), hematurija (6,9 %) ir anemija (5,3 %).

Kraujavimas gali pasireikšti bet kurioje vietoje, jis gali būti sunkus ir net mirtinas (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant du pagrindinius III fazės tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems nustatyta VTE ir VNPV, apjungiant abi indikacijas ir nepageidaujamas reakcijas į vaistą, nustatytas po vaistinio preparato pateikimo rinkai.

Nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, esant VNPV ir VTE, sąrašas

Organų sistemų klasė	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Anemija	Dažnas
Trombocitopenija	Nedažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	
Padidėjęs jautrumas	Nedažnas
Anafilaksinės reakcijos	Retas
Alerginė edema	Retas
Nervų sistemos sutrikimai	
Svaigulys	Dažnas
Galvos skausmas	Dažnas
Intrakranijinis kraujavimas (IKK)	Nedažnas
Subarachnoidinis kraujavimas	Retas
Akių sutrikimai	
Junginės / odenos kraujavimas	Nedažnas
Intraokulinis kraujavimas	Nedažnas
Širdies sutrikimai	
Perikardinis kraujavimas	Retas

Organų sistemų klasė	Dažnis
Kraujagyslių sutrikimai	
Kitas kraujavimas	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kraujavimas iš nosies	Dažnas
Skrepliavimas krauju	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Pilvo skausmas	Dažnas
Kraujavimas iš apatinės virškinimo trakto dalies	Dažnas
Kraujavimas iš viršutinės virškinimo trakto dalies	Dažnas
Kraujavimas ir burnos / ryklės	Dažnas
Pykinimas	Dažnas
Retroperitoninis kraujavimas	Retas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje	Dažnas
Padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas	Dažnas
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Nedažnas
Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Kraujavimas odos srityje į minkštuosius audinius	Dažnas
Išbėrimas	Dažnas
Niežėjimas	Dažnas
Urtikarija	Nedažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Kraujavimas į raumenis (be suspaudimo sindromo)	Retas
Kraujavimas sąnario viduje	Retas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Makroskopinė hematurija / kraujavimas iš šlaplės	Dažnas
Su antikoagulantais susijusi nefropatija	Dažnis nežinomas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Kraujavimas iš makšties ¹	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Kraujavimas dūrio vietoje	Dažnas
Tyrimai	
Nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai	Dažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Kraujavimas operuojamoje vietoje	Nedažnas
Subduralinis kraujavimas	Retas
Kraujavimas procedūros metu	Retas

¹ Pranešimų dažnis pagrįstas moterų populiacija klinikiniuose tyrimuose. Kraujavimas iš makšties dažnai nustatytas moterims iki 50 metų, nedažnai – moterims virš 50 metų.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Hemoraginė anemija

Dėl farmakologinio veikimo mechanizmo edoksabano vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia slapto ar akivaizdaus kraujavimo rizika iš bet kurio audinio ar organo, todėl gali pasireikšti pohemoraginė anemija. Požymiai, simptomai ir sunkumas (įskaitant mirties atvejus) yra skirtingi ir priklauso nuo vietos ir kraujavimo intensyvumo ir (arba) anemijos laipsnio (žr. 4.9 skyrių). Klinikinių tyrimų metu gleivinių kraujavimai (t. y. iš nosies, virškinimo trakto, lyties organų ir šlapimo takų) ir anemija dažniau buvo pastebėti taikant ilgalaikį gydymą edoksabanu, palyginti su gydymu VKA. Taigi, papildant atitinkamą klinikinį stebėjimą, slaptam kraujavimui nustatyti gali būti naudingi ir hemaglobino ir (arba) hematokrito laboratoriniai tyrimai, kurie laikomi tam tinkamais. Gali būti padidėjusi kraujavimo rizika tam tikroms pacientų grupėms, pvz., tiems pacientams, kurie serga nekontroliuojama sunkia arterine hipertenzija ir (arba) kartu gydomi kitais vaistiniais preparatais, kurie paveikia hemostazę (žr. 4.4 skyrių). Menstruacinis kraujavimas gali būti intensyvesnis ir (arba) trukti ilgiau. Hemoraginės komplikacijos gali pasireikšti silpnumu, blyškumu, svaiguliu, galvos skausmu ar nepaaiškinamu tinimu, dusuliu ir nepaaiškinamu šoku.

Pranešta apie žinomas antrines sunkaus kraujavimo komplikacijas, pvz., suspaudimo sindromą ir inkstų nepakankamumą dėl hipoperfuzijos arba su antikoaguliantais susijusią nefropatiją vartojant edoksabaną. Todėl reikia apsvarstyti kraujavimo galimybę, įvertinant bet kokiais antikoaguliantais gydomo paciento būklę.

Vaikų populiacija

Edoksabano saugumas buvo vertinamas atliekant du III fazės tyrimus (Hokusai VTE PEDIATRICS ir ENNOBLE-ATE), kuriuose dalyvavo vaikai nuo gimimo iki mažiau kaip 18 metų, kuriems nustatyta VTE (286 pacientai, 145 pacientai gydyti edoksabanu) ir širdies ligos, susijusios su trombozinių reiškinų rizika (167 pacientai, 109 pacientai gydyti edoksabanu). Apskritai vaikų saugumo duomenys buvo panašūs į suaugusių pacientų populiacijos (žr. 3 lentelę). Nepageidaujamų reakcijų pasireiškė iš viso 16,6 % vaikų, kuriems VTE buvo gydoma edoksabanu.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Tel.: 8 800 73568 El. paštas: NepageidaujamaR@vvkt.lt. Pranešimo forma pildymui internetu: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist>. Pranešimo forma skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>

4.9 Perdozavimas

Edoksabano perdozavimas gali sukelti kraujavimą. Perdozavimo atvejų patirties yra labai nedaug.

Specifinio priešnuodžio prieš farmakodinaminį edoksabano poveikį nėra.

Reikėtų anksti skirti aktyvintosios anglies, taip sumažinant absorbciją po edoksabano perdozavimo. Ši rekomendacija pagrįsta standartiniu vaistinių preparatų perdozavimo gydymu ir turimais duomenimis apie panašius junginius, nes aktyvintosios anglies vartojimas, taip sumažinant absorbciją po edoksabano perdozavimo, edoksabano klinikinės programos metu specifiskai neiširtas.

Gydymas esant kraujavimui

Jei pacientui, vartojančiam edoksabano, pasireiškė kraujavimo komplikacija, reikia atidėti kitą edoksabano dozę arba nutraukti gydymą. Edoksabano pusinis eliminacijos laikas yra maždaug nuo 10

iki 14 valandų (žr. 5.2 skyrių). Gydytas turi būti individualus, atsižvelgiant į kraujavimo sunkumą ir vietą. Kai reikia, galima skirti atitinkamą simptominių gydymą, pvz., mechaninę kompresiją (pvz., stipriai kraujuojant iš nosies), chirurginę hemostazę taikant kraujavimo stabdymo procedūras, skysčių papildymą ir hemodinamikos palaikymą, kraujo preparatų (raudonųjų kraujo kūnelių ar šviežiai šaldytos plazmos, atsižvelgiant į tai, ar su kraujavimu yra susijusi anemija, ar koagulopatija) ar trombocitų transfuziją.

Nustatyta, kad esant gyvybei pavojingam kraujavimui, kurio negalima sustabdyti tokiomis priemonėmis, kaip transfuzija ar hemostazė, vartojant 50 tV/kg 4 faktoriaus protrombino komplekso koncentratą (PKK), edoksabano poveikis panaikinamas, praėjus 30 minučių po infuzijos pabaigos.

Taip pat galima spręsti dėl rekombinantinio VIIa faktoriaus (r-FVIIa) skyrimo. Tačiau klinikinė patirtis skiriant šių preparatų edoksabanu gydomiems pacientams yra ribota.

Atsižvelgiant į vietines galimybes, didžiojo kraujavimo atvejais reikia spręsti dėl kraujo krešėjimo specialisto konsultacijos poreikio.

Nemanoma, kad protamino sulfatas ir vitaminas K turėtų poveikį antikoaguliaciniam edoksabano aktyvumui.

Patirties, skiriant antifibrinolitinius preparatus (traneksamino rūgštį, aminokaprono rūgštį) edoksabano vartojantiems asmenims, nėra. Nei mokslinio naudos patvirtinimo, nei patirties, skiriant sisteminius hemostatikus (desmopresiną, aprotininą) edoksabanu gydomiems pacientams, nėra. Daug edoksabano prisijungia prie plazmos baltymų, todėl manoma, kad dializės metu jo nepasišalina.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai preparatai, tiesioginiai Xa faktoriaus inhibitoriai; ATC kodas – B01AF03.

Veikimo mechanizmas

Edoksabanas yra labai selektyvus tiesioginio, poveikį neutralizuojantis FXa inhibitorius, serino proteazė, esanti galutiniame bendrame krešėjimo kaskados kelyje. Edoksabanas slopina laisvąjį FXa ir protrombinazės aktyvumą. FXa slopinimas krešėjimo kaskadoje mažina trombino gamybą, ilgina krešėjimo laiką ir mažina trombų susidarymo riziką.

Farmakodinaminis poveikis

Edoksabano farmakodinaminis poveikis prasideda greitai, per 1-2 valandas, kai edoksabano ekspozicija yra atitinkamai didžiausia (C_{max}). Farmakodinaminis poveikis, vertinamas pagal anti-FXa tyrimą, yra prognozuojamas ir koreliuoja su edoksabano doze bei koncentracija. Dėl FXa slopinimo edoksabanas taip pat pailgina krešėjimo laiką atliekant PL ir aDTL tyrimus. Šių krešėjimo tyrimų metu nustatyti pokyčiai tikėtini vartojant terapinę dozę, tačiau šie pokyčiai yra nedideli ir labai skiriasi įvairiems pacientams ir jie nėra naudingi stebint antikaguliacinį edoksabano poveikį.

Krešėjimo žymenų poveikis keičiant gydymą rivaroksabanu, dabigatranu ar apiksabanu gydymu edoksabanu

Atliekant klinikinius farmakologinius tyrimus, sveiki tiriamieji vartojo 20 mg rivaroksabano kartą per parą, 150 mg dabigatranu du kartus per parą arba 5 mg apiksabano du kartus per parą, po to 4 dieną vartojant vienkartinę 60 mg edoksabano dozę. Buvo vertinamas poveikis PL ir kitiems krešėjimo žymenims (pvz., FXa antifaktoriui, aDTL). Pakeitus gydymu edoksabanu, 4 dieną PL atitiko rivaroksabano ir apiksabano PL 3 dieną. Vartojant dabigatraną, didesnis aDTL aktyvumas nustatytas po edoksabano vartojimo, prieš tai taikius gydymą dabigatranu, nei po gydymo vien edoksabanu.

Manoma, kad ši aktyvumą sąlygoja po gydymo besitęsiantis gydymo dabigatranu poveikis, tačiau dėl to kraujavimo laikas nepailgėjo.

Remiantis šiais duomenimis, keičiant šių antikoagulantų vartojimą gydymu edoksabanu, pirmąją edoksabano dozę galima vartoti kitos pagal grafiką anksčiau vartoto antikoagulianto dozės vartojimo metu (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika

Edoksabano vartojimo esant prieširdžių virpėjimui klinikinės programos paskirtis – įrodyti dviejų edoksabano dozių grupių veiksmingumą ir saugumą, palyginti su varfarino vartojimu insulto ir sisteminės embolijos profilaktikai tiriamiesiems, kuriems yra VNPV ir kuriems yra vidutinė arba didelė insulto ir sisteminės embolijos reiškinų (SER) rizika.

Atliekant pagrindinį tyrimą ENGAGE AF-TIMI 48 (kontroliuojamą pagal tyrimo rezultatus, III fazės, daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, dviem placebais kontroliuojamą lygiagrečių grupių tyrimą), 21 105 tiriamieji, kurių vidutinis stazinio širdies nepakankamumo, hipertenzijos, amžiaus ≥ 75 metų, cukrinio diabeto, insulto (CHADS₂) balas buvo 2,8, atsitiktinių imčių būdu buvo priskirti gydymo 30 mg edoksabano kartą per parą grupei, 60 mg edoksabano kartą per parą grupei arba varfarino grupei. Abiejose gydymo edoksabanu grupėse tiriamiesiems jų dozė buvo sumažinama per pusę, jeigu buvo vienas ar keli iš šių klinikinių veiksnių: vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30-50 ml/min.), mažas kūno svoris (≤ 60 kg) arba kartu vartojami tam tikri P-gp inhibitoriai (verapamilis, chinidinas, dronedaronas).

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo insulto ir SER derinys. Tarp antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių buvo: mirtingumo dėl insulto, SER ir širdies bei kraujagyslių ligų (ŠKL) derinys; didysis nepageidaujamas širdies bei kraujagyslių reiškinys (angl. *major adverse cardiovascular event*, MACE), kurį sudaro nemirtino miokardo infarkto (MI), nemirtino insulto, nemirtino SER ir mirties dėl ŠKL arba dėl kraujavimo derinys; mirtingumo dėl insulto, SER ir dėl visų priežasčių derinys.

Tiriamąjį vaistinio preparato ekspozicijos mediana 60 mg ir 30 mg edoksabano vartojusiose grupėse buvo 2,5 metų. Tiriamo vaisto kontrolinio laikotarpio mediana 60 mg ir 30 mg edoksabano vartojusiose grupėse buvo 2,8 metų. Tiriamojo metų ekspozicijos mediana 60 mg ir 30 mg edoksabano vartojusiose grupėse buvo atitinkamai 15 471 ir 15 840 metų; tiriamojo metų kontrolinio laikotarpio mediana 60 mg ir 30 mg edoksabano vartojusiose grupėse buvo atitinkamai 19 191 ir 19 216.

Varfarino grupėje TTR (laikotarpio terapiniame intervale, nuo 2,0 iki 3,0 TNS) mediana buvo 68,4 %.

Pirminės veiksmingumo analizės tikslas buvo parodyti ne mažesnę edoksabano veiksmingumą nei varfarino, vertinant pirmąjį insultą arba SER, kuris pasireiškė gydymo metu arba per 3 dienas po paskutinės dozės, vartotos modifikuotoje ketintoje gydyti (angl. *modified intent-to-treat*, mITT) populiacijoje. 60 mg edoksabano buvo ne mažiau veiksmingas nei varfarinas, vertinant pirminę vertinamąją veiksmingumo baigtį insultą arba SER (viršutinė santykinė rizikos (SR) 97,5 % PI riba buvo mažesnė už iš anksto nurodytą 1,38 ne mažesnio veiksmingumo ribą) (4 lentelė).

4 lentelė. Insultai ir SER tyrimo ENGAGE AF–TIMI 48 metu (mITT, gydymo metu)

Pirminė vertinamoji baigtis	60 mg edoksabano (sumažinta 30 mg dozė) (N = 7 012)	Varfarinas (N = 7 012)
Pirmasis insultas / SER^a		
n	182	232
Reiškinų dažnis (%/m.) ^b	1,18	1,50
SR (97,5 % PI)	0,79 (0,63, 0,99)	
P vertė, vertinant ne mažesnę veiksmingumą ^c	< 0,0001	
Pirmasis išeminis insultas		
n	135	144
Reiškinų dažnis (%/m.) ^b	0,87	0,93
SR (95 % PI)	0,94 (0,75, 1,19)	
Pirmasis hemoraginis insultas		
n	40	76
Reiškinų dažnis (%/m.) ^b	0,26	0,49
SR (95 % PI)	0,53 (0,36, 0,78)	
Pirmasis SER		
n (%/m.) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
SR (95 % PI)	0,62 (0,26, 1,50)	

Santrumpos: SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu, PI = pasikliautinis intervalas, n = reiškinių skaičius, mITT = modifikuota ketinta gydyti, N = tiriamųjų skaičius mITT populiacijoje, SER = sisteminės embolijos reiškinys, m. = metai.

^a Tiriamojo duomenis galima nurodyti keliose eilutėse.

^b Reiškinių dažnis (%/m.) skaičiuojamas kaip reiškinių/tiriamojo-metų ekspozicija.

^c Dvipusė p vertė pagrįsta 1,38 ne mažesnio veiksmingumo riba.

Visu tyrimo laikotarpiu ITT populiacijoje (atliekant analizę didesniai veiksmingumui parodyti) patvirtintas insultas arba SER pasireiškė 296 tiriamiesiems 60 mg edoksabano vartojusioje grupėje (1,57% per metus) ir 337 tiriamiesiems varfarino grupėje (1,80 % per metus). Palyginti su varfarinu gydytais tiriamaisiais, SR 60 mg edoksabano vartojusioje grupėje buvo 0,87 (99 % PI: 0,71, 1,07, p = 0,08, vertinant didesnę veiksmingumą).

Pogrūpių analizėse tiriamiesiems 60 mg edoksabano vartojusiųjų grupėje, kuriems dozė buvo sumažinta iki 30 mg tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu (≤ 60 kg kūno svoris, vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas arba kartu vartojami P-gp inhibitoriai), reiškinių dažnis buvo: 2,29 % per metus vertinant pirminę vertinamąją baigtį, palyginti su 2,66 % per metus reiškinių dažniu atitinkamiems tiriamiesiems varfarino grupėje [SR (95 % PI): 0,86 (0,66, 1,13)].

Veiksmingumo rezultatai pagrindiniuose iš anksto apibūdintuose pogrūpiuose (jei reikia, sumažinus dozę), įskaitant pagal amžių, kūno svorį, lytį, inkstų funkcijos būklę, anksčiau patirtą insultą arba PSIP, diabetą ir P-gp inhibitorius, apskritai atitiko pagrindinius veiksmingumo rezultatus bendrojoje populiacijoje, tirtoje tyrimo metu.

Pirminės vertinamosios baigties SR (60 mg edoksabano, palyginti su varfarinu) centruose su mažesniu vidutiniu TNS laiku terapiniame intervale (TNS TI) vartojant varfariną buvo 0,73-0,80 mažiausiose 3 kvartilėse (TNS TI nuo $\leq 57,7$ % iki $\leq 73,9$ %). Centruose, kuriuose buvo geriausiai kontroliuojamas gydymas varfarinu, ji buvo 1,07 (4-toji kvartilė su $> 73,9$ % TNS vertėmis terapiniame intervale).

Nustatyta statistškai reikšminga sąveika tarp edoksabano, palyginti su varfarinu, poveikio pagrindiniams tyrimo rezultatams (insulto / SER) ir inkstų funkcijai (p vertė 0,0042; mITT, visas tyrimo laikotarpis).

5 lentelėje rodomi išeminių insultų / SER atvejai pagal KrKl kategoriją pacientams, kuriems yra VNPV, ENGAGE AF-TIMI 48 tyrimo metu. Abiejose gydymo grupėse didėjant KrKl mažėja reiškinių dažnis.

5 lentelė. Išeminių insultų / SER skaičius pagal KrKl kategoriją tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu, atliekant mITT analizę viso tyrimo laikotarpiu

KrKl pogrūpis (ml/min.)	60 mg edoksabano (N = 7 012)			Varfarinas (N = 7 012)			SR (95 % PI)
	n	Reiškinių skaičius	Reiškinį dažnis (% per metus)	n	Reiškinių skaičius	Reiškinį dažnis (% per metus)	
nuo ≥ 30 iki ≤ 50	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
nuo > 50 iki ≤ 70	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
nuo > 70 iki ≤ 90	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
nuo > 90 iki ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
nuo > 110 iki ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Santrumpos: KrKl = kreatinino klirensas; N = tiriamųjų skaičius mITT populiacijoje visą tyrimo laikotarpį; mITT = modifikuota ketinta gydyti (angl. *modified intent to treat*); n = pacientų skaičius pogrūpyje; SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu, PI = pasikliautinis intervalas.

*SR neskaičiuojama, jei reiškinių skaičius vienoje gydymo grupėje yra < 5.

Inkstų funkcijos pogrūpiuose antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių rezultatai atitiko pirminės vertinamosios baigties rezultatus.

Didesnio veiksmingumo tyrimai buvo atliekami ketintoje gydyti populiacijoje (angl. *intent-to-treat*, ITT) visu tyrimo laikotarpiu.

Insultas ir SER pasireiškė mažesniais skaičiais tiriamųjų 60 mg edoksabano vartojusių grupėje nei varfarino grupėje (atitinkamai 1,57 % ir 1,80 % per metus), SR buvo 0,87 (99 % PI: 0,71, 1,07, p = 0,0807, vertinant didesnę veiksmingumą).

Lyginant iš anksto nurodyto derinio vertinamąsias baigtis gydymo 60 mg edoksabanu grupėje ir varfarino grupėje, SR (99 % PI) pagal mirtingumą dėl insulto, SER ir ŠKL buvo 0,87 (0,76, 0,99), pagal MACE – 0,89 (0,78, 1,00) ir pagal mirtingumą dėl insulto, SER ir visų priežasčių – 0,90 (0,80, 1,01).

Mirtingumo dėl visų priežasčių (patvirtintų mirčių) rezultatai tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu buvo 769 (3,99 % per metus) tiriamiesiems, vartojusiems 60 mg edoksabano (sumažintą 30 mg dozę), palyginti su 836 (4,35 % per metus) vartojusiems varfariną [SR (95 % PI): 0,91 (0,83, 1,01)].

Mirtingumas dėl visų priežasčių (patvirtintų mirčių) inkstų funkcijos pogrūpiuose (edoksabanas, plg. su varfarinu): KrKl nuo 30 iki ≤ 50 ml/min. [SR (95 % PI): 0,81 (0,68, 0,97)]; KrKl nuo > 50 iki < 80 ml/min. [SR (95 % PI): 0,87 (0,75, 1,02)]; KrKl ≥ 80 ml/min. [SR (95 % PI): 1,15 (0,95, 1,40)].

Vartojant 60 mg edoksabano (sumažintą 30 mg dozę), mirtingumas dėl širdies ir kraujagyslių ligų buvo mažesnis nei vartojant varfariną [SR (95 % PI): 0,86 (0,77, 0,97)].

Patvirtinto veiksmingumo pagal mirtingumą dėl širdies ir kraujagyslių ligų duomenys inkstų funkcijos pogrūpiuose (edoksabanas, plg. su varfarinu): KrKl nuo 30 iki ≤ 50 ml/min. [SR (95 % PI): 0,80 (0,65,

0,99)]; KrKI nuo > 50 iki < 80 ml/min. [SR (95 % PI): 0,75 (0,62, 0,90)]; KrKI ≥ 80 ml/min. [SR (95 % PI): 1,16 (0,92, 1,46)].

Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo didysis kraujavimas.

60 mg edoksabano vartojusiųjų grupėje reikšmingai sumažėjo didžiojo kraujavimo rizika, palyginti su varfarino grupe (atitinkamai 2,75 % ir 3,43 % per metus) [SR (95 % PI): 0,80 (0,71, 0,91); p = 0,0009], intrakranijinis kraujavimas (IKK) (atitinkamai 0,39 % ir 0,85 % per metus) [SR (95 % PI): 0,47 (0,34, 0,63); p < 0,0001] ir kitų tipų kraujavimas (6 lentelė).

60 mg edoksabano vartojusiųjų grupėje taip pat reikšmingai sumažėjo mirtinas kraujavimas, palyginti su varfarino grupe (0,21 % ir 0,38 %) [SR (95 % PI): 0,55 (0,36, 0,84); p = 0,0059, vertinant didesnę veiksmingumą], visų pirma dėl mirtino IKK kraujavimo sumažėjimo [SR (95 % PI): 0,58 (0,35, 0,95); p = 0,0312].

6 lentelė. Kraujavimo reiškiniai tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu – saugumo analizė gydymo metu

	60 mg edoksabano (sumažinta 30 mg dozė) (N = 7 012)	Varfarinas (N = 7 012)
Didysis kraujavimas		
n	418	524
Reiškinų dažnis (%/m.) ^a	2,75	3,43
SR (95 % PI)	0,80 (0,71, 0,91)	
p vertė	0,0009	
IKK^b		
n	61	132
Reiškinų dažnis (%/m.) ^a	0,39	0,85
SR (95 % PI)	0,47 (0,34, 0,63)	
Mirtinas kraujavimas		
n	32	59
Reiškinų dažnis (%/m.) ^a	0,21	0,38
SR (95 % PI)	0,55 (0,36, 0,84)	
KRND kraujavimas		
n	1 214	1 396
Reiškinų dažnis (%/m.) ^a	8,67	10,15
SR (95 % PI)	0,86 (0,80, 0,93)	
Bet koks patvirtintas kraujavimas^c		
n	1 865	2 114
Reiškinų dažnis (%/m.) ^a	14,15	16,40
SR (95 % PI)	0,87 (0,82, 0,92)	

Santrumpos: IKK = intrakranijinis kraujavimas, SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu, PI = pasikliautinis intervalas, KRND = kliniškai reikšmingas ne didysis, n = tiriamųjų, kuriems nustatyti reiškiniai, skaičius, N = tiriamųjų skaičius saugumo populiacijoje, m. = metai.

^a Reiškinių dažnis (%/m.) skaičiuojamas kaip reiškinų skaičius / tiriamojo metų ekspozicija.

^b IKK apima pirminį hemoraginį insultą, subarachnoidinį kraujavimą, epi-/ subduralinį kraujavimą ir išeminį insultą su didžiąja hemoragine konversija. Visi IKK atvejai, nurodyti Patvirtinto cerebrovaskulinio ir neintrakranijinio kraujavimo elektroninėse klinikinio atvejo aprašymo formose (angl. *electronic case report forms*, eCRF), patvirtinti komisijos, yra įtraukiami į IKK atvejų skaičių.

^c „Bet koks patvirtintas kraujavimas“ apima kraujavimą, kurį komisija apibrėžė kaip kliniškai matomą.

Pastaba: tiriamąjį galima įtraukti į kelias smulkesnes kategorijas, jei jai (jam) pasireiškė toms kategorijoms priskirtas reiškinys. Pirmasis kiekvienos kategorijos reiškinys įtraukiamas į analizę.

7, 8 ir 9 lentelėse rodomi atitinkamai didžiojo kraujavimo, mirtino kraujavimo ir intrakranijinio kraujavimo atvejai pagal KrKl kategoriją pacientams, kuriems yra VNPV, ENGAGE AF-TIMI 48 tyrimo metu. Abiejose gydymo grupėse didėjant KrKl mažėja reiškinų dažnis.

7 lentelė. Didžiojo kraujavimo reiškinų skaičius pagal KrKl kategoriją tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu, saugumo analizė gydymo metu

KrKl pogrūpis (ml/min.)	60 mg edoksabano (N = 7 012)			Varfarinas (N = 7 012)			SR (95 % PI)
	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	
nuo ≥ 30 iki ≤ 50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
nuo > 50 iki ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
nuo > 70 iki ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72, 1,21)
nuo > 90 iki ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34, 0,84)
nuo > 110 iki ≤ 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)

8 lentelė. Mirtino kraujavimo reiškinų skaičius pagal KrKl kategoriją tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu, saugumo analizė gydymo metu

KrKl pogrūpis (ml/min.)	60 mg edoksabano (N = 7 012)			Varfarinas (N = 7 012)			SR (95 % PI)
	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	
nuo ≥ 30 iki ≤ 50	1 302	9	0,36	1 305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
nuo > 50 iki ≤ 70	2 093	8	0,18	2 106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
nuo > 70 iki ≤ 90	1 661	10	0,26	1 703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
nuo > 90 iki ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
nuo > 110 iki ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

9 lentelė. Intrakranijinio kraujavimo reiškinų skaičius pagal KrKI kategoriją tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu, saugumo analizė gydymo metu

KrKI pogrūpis (ml/min.)	60 mg edoksabano (N = 7 012)			Varfarinas (N = 7 012)			SR (95 % PI)
	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	n	Reiškinų skaičius	Reiškinų dažnis (% per metus)	
nuo ≥ 30 iki ≤ 50	1 302	16	0,64	1 305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
nuo > 50 iki ≤ 70	2 093	19	0,42	2 106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
nuo > 70 iki ≤ 90	1 661	17	0,44	1 703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
nuo > 90 iki ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
nuo > 110 iki ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Santrumpos: N = tiriamųjų skaičius mITT populiacijoje visą tyrimo laikotarpį; mITT = modifikuota ketinta gydyti; n = pacientų skaičius pogrūpyje; SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu; PI = pasikliautinis intervalas.

*SR neskaičiuojama, jei reiškinų skaičius vienoje gydymo grupėje yra < 5.

^a Gydymo metu: laikas nuo pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės iki paskutinės dozės plus 3 dienos.

Pogrūpių analizėse tiriamiesiems 60 mg edoksabano vartojusiųjų grupėje, kuriems dozė buvo sumažinta iki 30 mg tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu (≤ 60 kg kūno svoris, vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas arba kartu vartojami P-gp inhibitoriai), 104 (3,05 % per metus) sumažintą 30 mg dozę vartojusiems tiriamiesiems ir 166 (4,85 % per metus) sumažintą varfarino dozę vartojusiems tiriamiesiems pasireiškė didžiojo kraujavimo reiškinys [SR (95 % PI): 0,63 (0,50, 0,81)].

Tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 metu edoksabano naudai reikšmingai pagerėjo grynieji klinikiniai rezultatai (pirmojo insulto, SER, didžiojo kraujavimo arba mirtingumo dėl visų priežasčių; mITT populiacija, visas tyrimo laikotarpis), SR (95 % PI): 0,89 (0,83, 0,96); p = 0,0024, kai 60 mg edoksabano vartojusiųjų grupė buvo lyginama su varfarino grupe.

GVT gydymas, PE gydymas bei pasikartojančios GVT ir PE (VTE) profilaktika

Edoksabano vartojimo gydant venų tromboemboliją (VTE) klinikinės programos paskirtis – nustatyti edoksabano veiksmingumą ir saugumą gydant GVT ir PE bei pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai.

Pagrindinio tyrimo Hokusai-VTE metu 8 292 tiriamiesiems atsitiktinių imčių būdu buvo skirtas pradinis gydymas heparinu (enoksaparinu arba nefrakcionuotu heparinu), po to skiriant vartoti 60 mg edoksabano kartą per parą arba lyginamąjį preparatą. Lyginamojo preparato grupėje tiriamiesiems buvo skirtas pradinis gydymas heparinu kartu su varfarinu, titruojant iki tikslinio nuo 2,0 iki 3,0 TNS, po to skiriant vien varfariną. Gydymo trukmė buvo nuo 3 iki 12 mėnesių, ją nustatė tyrėjas, remdamasis paciento klinikiniais požymiais.

Didžioji dalis edoksabanu gydytų pacientų buvo baltaodžiai (69,6 %) ir azijiečiai (21,0 %); 3,8 % buvo juodaodžiai ir 5,3 % buvo priskirti kitos rasės kategorijai.

Gydymo trukmė buvo mažiausiai 3 mėnesiai 3 718 (91,6 %) edoksabaną vartojusiems tiriamiesiems, palyginti su 3 727 (91,4 %) varfariną vartojusiais tiriamiesiems; mažiausiai 6 mėnesiai 3 495 (86,1 %) edoksabaną vartojusiems tiriamiesiems, palyginti su 3 491 (85,6 %) varfariną vartojusiu tiriamuoju ir

12 mėnesių 1 643 (40,5 %) edoksaboną vartojusiems tiriamiesiems, palyginti su 1 659 (40,4 %) varfariną vartojusiais tiriamaisiais.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo simptominės VTE pasikartojimas, apibrėžiamas kaip pasikartojančios simptominės GVT, nemirtinos simptominės PE ir mirtinos PE derinys tiriamiesiems 12 mėnesių tyrimo laikotarpiu. Tarp antrinių veiksmingumo rezultatų buvo pasikartojančios VTE ir mirtingumo dėl visų priežasčių bendras klinikinis rezultatas.

30 mg edoksabano kartą per parą dozę vartojo tiriamieji, kuriems buvo vienas ar keli iš šių klinikinių veiksnių: vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30-50 ml/min.); ≤ 60 kg kūno svoris; kartu vartojami tam tikri P-gp inhibitoriai.

Tyrimo Hokusai-VTE (10 lentelė) nustatyta, kad edoksabanas buvo ne mažiau veiksmingas nei varfarinas vertinant pagrindinį veiksmingumo rezultatą, pasikartojančią VTE, kuri pasireiškė 130 iš 4 118 tiriamųjų (3,2 %) edoksabano grupėje, palyginti su 146 iš 4 122 tiriamųjų (3,5 %) varfarino grupėje [SR (95 % PI): 0,89 (0,70, 1,13); $p < 0,0001$, vertinant ne mažesnę veiksmingumą]. Varfarino grupėje TTR (nuo 2,0 iki 3,0 TNS) mediana buvo 65,6 %. Tiriamiesiems, kuriems pasireiškė PE (su GVT arba be GVT), 47 (2,8 %) edoksabano ir 65 (3,9 %) varfarino grupės tiriamiesiems pasikartojė VTE [SR (95 % PI): 0,73, (0,50, 1,06)].

10 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, gauti tyrimo Hokusai-VTE metu – mITT populiacija, visu tyrimo laikotarpiu

Pirminė vertinamoji baigtis ^a	60 mg edoksabano (sumažinta 30 mg dozė) (N = 4 118)	Varfarinas (N = 4 122)	Edoksabanas, plg. su varfarinu SR (95 % PI) ^b p-vertė ^c
Visi tiriamieji su simptomine pasikartojančia VTE ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) p vertė < 0,0001 (ne mažesnis veiksmingumas)
PE su GVT arba be GVT	73 (1,8)	83 (2,0)	
Mirtina PE arba mirtis, kai PE atmesti negalima	24 (0,6)	24 (0,6)	
Nemirtina PE	49 (1,2)	59 (1,4)	
Tik GVT	57 (1,4)	63 (1,5)	

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; GVT = giliųjų venų trombozė; mITT = modifikuota ketinta gydyti; SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu; n = tiriamųjų, kuriems nustatyti reiškiniai, skaičius; N = tiriamųjų skaičius mITT populiacijoje; PE = plaučių embolija; VTR = venų tromboembolijos reiškiniai.

^a Pirminė vertinamoji baigtis yra patvirtinta simptominė pasikartojanti VTE (t. y., GVT, nemirtinos PE ir mirtinos PE bendra vertinamoji baigtis).

^b SR, dvipusis PI yra paremti Kokso proporcingos rizikos regresijos modeliu, įskaitant gydymą ir šiuos atsitiktinių imčių stratifikavimo veiksnius kaip kovariantus: diagnozės pateikimą (PE su GVT ar be jos, tik GVT), pradinį rizikos veiksnį (laikinus veiksnius, visus kitus) ir būtinybę vartoti 30 mg edoksabano / edoksabano placebo dozę atsitiktinių imčių metu (taip / ne).

^c P vertė nurodyta iš anksto apibrėžtai 1,5 ne mažesnio veiksmingumo ribai.

Iš tiriamųjų, kuriems dozė buvo sumažinta iki 30 mg (visų pirma dėl mažo kūno svorio arba inkstų veiklos), 15 (2,1 %) edoksaboną ir 22 (3,1 %) varfariną vartojusiems tiriamiesiems pasikartojė VTE [SR (95 % PI): 0,69 (0,36, 1,34)].

Antrinė bendroji pasikartojančios VTE ir mirtingumo dėl visų priežasčių vertinamoji baigtis nustatyta 138 tiriamiesiems (3,4 %) edoksaboną vartojusioje grupėje ir 158 tiriamiesiems (3,9 %) varfariną vartojusioje grupėje [SR (95 % PI): 0,87 (0,70, 1,10)].

Mirtingumo dėl visų priežasčių (patvirtintų mirčių) rezultatai tyrimo Hokusai-VTE metu buvo 136 (3,3 %) tiriamiesiems, vartojusiems 60 mg edoksabano (sumažintą 30 mg dozę), palyginti su 130 (3,2 %) vartojusiems varfariną.

Iš anksto apibūdintų PE tiriamųjų pogrupių analizėje atitinkamai 447 (30,6 %) ir 483 (32,2 %) edoksabanu ir varfarinu gydytiems tiriamiesiems nustatyta PE ir N-terminalinis pro-B natriurezinis peptidas (angl. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml. Pagrindinis veiksmingumo rezultatas nustatytas atitinkamai 14 (3,1 %) ir 30 (6,2 %) edoksabanu ir varfarinu gydytiems tiriamiesiems [SR (95 % PI): 0,50 (0,26, 0,94)].

Iš anksto apibūdintų pagrindinių pogrupių veiksmingumo rezultatai (jei reikia, sumažinus dozę), įskaitant pagal amžių, kūno svorį, lytį, inkstų funkcijos būklę, atitiko pagrindinius veiksmingumo rezultatus bendrojoje populiacijoje, tirtoje tyrimo metu.

Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo kliniškai reikšmingas kraujavimas (didysis arba kliniškai reikšmingas ne didysis).

11 lentelėje apibendrinami patvirtinti kraujavimo reiškiniai, atliekant saugumo analizę gydymo laikotarpiu.

Labai sumažėjo rizika edoksabano grupėje, palyginti su varfarinu, vertinant pirminę kliniškai reikšmingo kraujavimo saugumo vertinamąją baigtį, t. y., didžiojo kraujavimo ar kliniškai reikšmingo ne didžiojo (KRND) kraujavimo derinį, kuris pasireiškė 349 iš 4 118 tiriamųjų (8,5 %) edoksabano grupėje ir 423 iš 4 122 tiriamųjų (10,3%) varfarino grupėje [SR (95 % PI): 0,81 (0,71, 0,94); $p = 0,004$, vertinant didesnę veiksmingumą].

11 lentelė. Kraujavimo reiškiniai tyrimo Hokusai-VTE metu – saugumo analizė gydymo laikotarpiu

	60 mg edoksabano (sumažinta 30 mg dozė) (N = 4 118)	Varfarinas (N = 4 122)
Kliniškai reikšmingas kraujavimas (didysis ir KRND)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
SR (95 % PI)	0,81 (0,71, 0,94)	
p vertė	0,004 (vertinant didesnę veiksmingumą)	
Didysis kraujavimas n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
SR (95 % PI)	0,84 (0,59, 1,21)	
Mirtinas IKK	0	6 (0,1)
Nemirtinas IKK	5 (0,1)	12 (0,3)
KRND kraujavimas		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
SR (95 % PI)	0,80 (0,68, 0,93)	
Visas kraujavimas		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
SR (95 % PI)	0,82 (0,75, 0,90)	

Santrumpos: IKK = intrakranijinis kraujavimas, SR = santykinė rizika, palyginti su varfarinu; PI = pasikliautinis intervalas; N = tiriamųjų skaičius saugumo populiacijoje; n = reiškinų skaičius; KRND = kliniškai reikšmingas ne didysis

^a Gydymo laikotarpis: laikas nuo pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės iki paskutinės dozės plus 3 dienos.

^b Pirminė saugumo vertinamoji baigtis: kliniškai reikšmingas kraujavimas (didžiojo ir kliniškai reikšmingo ne didžiojo kraujavimo derinys)

Pogrūpių analizėse tiriamiesiems, kuriems dozė buvo sumažinta iki 30 mg tyrimo Hokusai-VTE metu dėl ≤ 60 kg kūno svorio, vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimo arba kartu vartojamų P-gp inhibitorių, 58 (7,9 %) sumažintą 30 mg edoksabano dozę vartojusiems tiriamiesiems ir 92 (12,8 %) varfariną vartojusiems tiriamiesiems pasireiškė didžiojo kraujavimo arba KRND reiškinys [SR (95 %): 0,62 (0,44, 0,86)].

Tyrimo Hokusai-VTE metu grynųjų klinikinių rezultatų (pasikartojančios VTE, didžiojo kraujavimo arba mirtinumų dėl visų priežasčių; mITT populiacija, visas tyrimo laikotarpis) SR (95 % PI) buvo 1,00 (0,85, 1,18), kai edoksabanas buvo lyginamas su varfarinu.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems yra VNPV ir didelis KrKl (KrKl > 100 ml/min.)

Buvo atliktas specialus atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas (E314), kuriame dalyvavo 607 pacientai, kuriems buvo VNPV ir didelis KrKl (KrKl > 100 ml/min., vertinant pagal Cockcroft-Gault formulę), visų pirma siekiant palyginti FK/FD vartojant 60 mg edoksabano kartą per parą ir vartojant 75 mg edoksabano kartą per parą. Greta pirminės FK/FD vertinamosios baigties, į tyrimą buvo įtrauktas insulto ir kraujavimo klinikinių vertinamųjų baigčių per 12 mėnesių gydymo laikotarpį įvertinimas.

Didelio KrKl (> 100 ml/min.) pogrupio pacientams vartojant 75 mg edoksabano kartą per parą dozę, ~25 % padidėjo jo ekspozicija, palyginti su 60 mg edoksabano kartą per parą dozė, kaip prognozuota.

Tiriamųjų, kuriems buvo patvirtinta bendroji insulto / praeinančiojo smegenų išemijos priepuolio (PSIP) / sisteminės embolijos reiškinio (SER) veiksmingumo reiškinį vertinamoji baigtis, skaičius buvo nedidelis, nustatyti 2 insulto reiškiniai 60 mg edoksabano grupėje (0,7 %; 95 % PI: nuo 0,1 % iki 2,4 %) ir 3 insulto reiškiniai 75 mg edoksabano grupėje (1 %; 95 % PI: nuo 0,2 % iki 2,9 %).

Patvirtintų didžiojo kraujavimo reiškinį nustatyta 2 (0,7 %; 95 % PI: nuo 0,1 % iki 2,4 %) tiriamiesiems 60 mg edoksabano grupėje, palyginti su 3 (1,0 %; 95 % PI: nuo 0,2 % iki 2,9 %) tiriamaisiais 75 mg edoksabano grupėje. Vienas iš 2 didžiojo kraujavimo atvejų 60 mg edoksabano grupėje buvo kritinėje srityje / organe (akies viduje), kitas buvo kraujavimas į raumenis. 2 iš 3 didžiojo kraujavimo atvejų 75 mg edoksabano grupėje buvo kritinėje srityje / organe (intracerebrinis kraujavimas / 1 mirtina baigtis), 1 atvejis buvo kraujavimas viršutinėje virškinimo trakto (VT) dalyje (pavojingas gyvybei). 60 mg edoksabano grupėje taip pat nustatyti 9 (3 %) kliniškai reikšmingo ne didžiojo (KRND) kraujavimo atvejai ir 7 (2,3 %) KRND kraujavimo atvejai 75 mg edoksabano grupėje.

Greta klinikinio tyrimo E314 10 Europos šalių buvo atliekamas perspektyvinis, tarptautinis, daugiacentris, poregistracinis, stebimasis tyrimas (ETNA-AF), kuriame dalyvavo 13 980 tiriamųjų. Šioje populiacijoje 1 826 tiriamųjų nustatytas KrKl > 100 ml/min., jiems buvo skiriama 60 mg edoksabano, vadovaujantis PCS apibrėžtais dozavimo kriterijais. Metiniai išeminio insulto arba sisteminės embolijos derinio rodikliai buvo 0,39 %/m., didžiojo kraujavimo reiškinį buvo 0,73 %/m.

Atsižvelgiant į ENGAGE AF, E314 ir ETNA-AF duomenų visumą, tikėtina, kad pacientų, kuriems yra VNPV ir didelis KrKl, gydomų 60 mg edoksabano, išeminio insulto / sisteminės embolijos metinis rodiklis bus ≤ 1 %. Nėra tikėtina, kad padidinus dozę virš 60 mg pacientams, kuriems yra VNPV ir didelis KrKl (> 100 ml/min.), jie bus labiau apsaugoti nuo insulto, bet gali padidėti nepageidaujamų reiškinų rizika. Atidžiai įvertinus individualią tromboembolijos ir kraujavimo riziką, šiems pacientams rekomenduojama skirti 60 mg edoksabano kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems atliekama kardioversija

Buvo atliktas daugiacentris, perspektyvinis, atsitiktinių imčių, atvirasis tyrimas su dvigubai koduotu vertinamųjų baigčių įvertinimu (ENSURE-AF), kurio metu atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti 2 199 tiriamieji (anksčiau negydyti geriamaisiais antikoagulantais ir anksčiau jais gydyti), kuriems nustatytas VNPV ir numatyta atlikti kardioversiją, siekiant palyginti 60 mg edoksabano kartą per parą poveikį su enoksaparino / varfarino vartojimu, kad būtų išlaikomas tarptautinis normalizuotas santykis (TNR) 2,0-3,0 ribose (atsitiktinių imčių būdu pacientai buvo suskirstyti santykiu 1:1); varfarino vidutinis TTR buvo 70,8 %. Iš viso 2 149 tiriamieji buvo gydomi edoksabanu (N = 1 067) arba enoksaparinu / varfarinu (N = 1 082). Tiriamieji gydymo edoksabanu grupėje vartojo 30 mg kartą per parą dozę, jei buvo vienas arba keli iš šių klinikinį veiksmų: vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30–50 ml/min.), mažas kūno svoris (≤ 60 kg) arba kartu vartojami specifiniai P-gp inhibitoriai. Daugumai tiriamųjų edoksabano ir varfarino grupėse buvo atlikta kardioversija (atitinkamai 83,7 % ir 78,9 %) arba jiems įvyko autokonversija (atitinkamai 6,6 % ir 8,6 %). Buvo atliekama TEE kontroliuojama (per 3 dienas nuo pradžios) arba įprastinė kardioversija (po to, kai bent 21 dieną buvo skiriamas gydymas). Po kardioversijos tiriamieji toliau buvo gydomi 28 dienas.

Pirminę veiksmingumo vertinamąją baigtį sudarė jungtinis mirtingumo dėl bet kokio insulto, SER, MI ir ŠKL rodiklis. Iš viso nustatyti 5 (0,5 %, 95 % PI 0,15 %–1,06 %) reiškiniai tiriamiesiems edoksabano vartojusiųjų grupėje (N = 1 095) ir 11 (1,0 %, 95 % PI 0,50 %–1,78 %) reiškinų varfarino grupėje (N = 1 104); šansų santykis (ŠS) 0,46 (95 % PI 0,12-1,43); ITT analizei naudoti duomenys, kai viso tyrimo laikotarpio vidutinė trukmė buvo 66 dienos.

Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo didysis ir KRND kraujavimas. Iš viso nustatyta 16 (1,5 %, 95 % PI 0,86 %–2,42 %) reiškinų tiriamiesiems edoksabano (N = 1 067) vartojusiųjų grupėje ir 11 (1,0 %, 95 % PI 0,51 %–1,81 %) reiškinų varfarino (N = 1 082) grupėje; šansų santykis 1,48 (95 % PI 0,64-3,55); saugumo analizė atlikta gydymo laikotarpiu.

Šis žvalgomas tyrimas parodė nedidelius didžiojo ir KRND kraujavimo bei tromboembolijos dažnio rodiklius abiejose tiriamosiose grupėse kardioversijos kontekste.

Vaikų populiacija

Edoksabano saugumas, veiksmingumas, farmakokinetika ir farmakodinamika tiriamiesiems vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 18 metų, kuriems nustatyta VTE ir širdies ligos, susijusios su trombozinių reiškinių rizika, buvo vertinami atliekant du III fazės tyrimus Hokusai VTE PEDIATRICS ir ENNOBLE-ATE (žr. 4,2 skyrių). Pagrindinis vaikų tyrimas Hokusai VTE PEDIATRICS aprašytas toliau.

Pagrindinis tyrimas (Hokusai VTE PEDIATRICS) buvo III fazės, atvirasis, atsitiktinių imčių, daugiacentris, kontroliuojamas tyrimas, kurio tikslas buvo įvertinti edoksabano farmakokinetiką ir farmakodinamiką bei palyginti edoksabano veiksmingumą bei saugumą su standartiniu gydymu (kontroline grupe), t. y., gydymu antikoagulantais, tiriamiesiems vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 18 metų, kuriems patvirtinta venų tromboembolija (VTE).

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendroji simptominės pasikartojančios venų tromboembolinės ligos, mirties dėl VTE ir nepakitusios arba nepadidėjusios trombozės naštos pirmųjų 3 mėnesių laikotarpiu (numatyta gydymo trukmė vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 6 mėnesių amžiaus buvo 6-12 savaičių) vertinamoji baigtis.

Tyrimo Hokusai VTE PEDIATRICS metu tirtos edoksabano dozės buvo nustatytos pagal amžių ir svorį. Buvo rekomenduojama mažinti dozes, remiantis klinikiniais veiksniais, įskaitant inkstų funkciją ir vartojimą kartu su P-gp inhibitoriais (12 lentelė).

12 lentelė. Edoksabano dozė, tirta tyrimo Hokusai VTE PEDIATRICS metu

Amžius sutikimo metu	Kūno svoris	Dozė (tabletė) ^a	Dozė (suspensija) ^a	Dozės mažinimas ^b
Nuo 12 iki < 18 metų	≥ 60 kg	60 mg	NT	45 mg
	Nuo ≥ 30 iki < 60 kg	45 mg	NT	30 mg
	< 5-ta amžiaus procentilė	30 mg	NT	NT
Nuo 6 iki < 12 metų	< 60 kg; dozuojama pagal mg/kg	NT	1,2 mg/kg (daugiausiai 45 mg)	0,8 mg/kg (daugiausiai 45 mg)
Nuo 2 iki < 6 metų	Dozuojama pagal mg/kg	NT	1,4 mg/kg (daugiausiai 45 mg)	0,7 mg/kg (daugiausiai 24 mg)
Nuo 6 mėnesių iki < 2 metų	Dozuojama pagal mg/kg	NT	1,5 mg/kg (daugiausiai 45 mg)	0,75 mg/kg (daugiausiai 24 mg)
Nuo > 28 dienų iki < 6 mėnesių	Dozuojama pagal mg/kg	NT	0,8 mg/kg (daugiausiai 12 mg)	0,4 mg/kg (daugiausiai 6 mg)
Nuo gimimo (38 nėštumo savaitės) iki ≤ 28 dienų	Dozuojama pagal mg/kg	NT	0,4 mg/kg (daugiausiai 6 mg)	0,4 mg/kg (daugiausiai 6 mg)

NT = netaikoma

^a Tiriamiesiems buvo nurodyta gerti edoksabaną (tabletes arba granules) vieną kartą per parą, tuo pat metu kasdien, valgio metu arba nevalgius. Tabletes reikėjo nuryti užgeriant vandeniu.

^b remiantis klinikiniais veiksniais, įskaitant inkstų funkciją (vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kai apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) buvo 10-20, 20-35, 30-50 ml/min./1,73m² nuo > 4 iki ≤ 8 savaičių, nuo > 8 savaičių iki ≤ 2 metų, nuo > 2 iki ≤ 12 metų tiriamiesiems; aGFG buvo 35-55 ml/min./1,73m² nuo > 12 iki < 18 metų berniukams bei aGFG buvo 30-50 ml/min./1,73m² nuo > 12 iki < 18 metų mergaitėms) ir vartojimą kartu su P-gp inhibitoriais (pvz., ciklosporinu, dronedaronu, eritromicinu, ketokonazolu).

Iš viso dalyvauti tyrime atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 290 tiriamųjų: 147 buvo edoksabano grupėje ir 143 standartinio gydymo kontrolinėje grupėje, 286 iš šių tiriamųjų vartojo bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę (mITT); 145 tiriamieji edoksabano grupėje ir 141 tiriamasis kontrolinėje grupėje. Maždaug pusė visų tiriamųjų buvo berniukai (52,4 %) ir dauguma gydomų tiriamųjų buvo baltaodžiai (177 [61,9 %] tiriamieji). Vidutinis svoris buvo 45,35 kg, vidutinis KMI buvo 20,4 kg/m². Iš viso 167 (58,4 %) tiriamieji buvo nuo 12 iki < 18 metų kohortoje, 44 (15,4 %) tiriamieji buvo nuo 6 iki < 12 metų kohortoje, 31 (10,8 %) tiriamasis buvo nuo 2 iki < 6 metų kohortoje, 28 (9,8 %) tiriamieji buvo nuo 6 mėnesių iki < 2 metų kohortoje ir 16 (5,6 %) tiriamųjų buvo nuo 0 iki < 6 mėnesių kohortoje. Iš viso 28 (19,3 %) vaikų edoksabano grupėje ir 31 (22,0 %) vaikų kontrolinėje grupėje ligos istorijoje yra buvę neoplazmų. Indeksinio reiškinių tipas buvo GVT su PE arba be jos 125 (86,2 %) iš 145 vaikų edoksabano grupėje ir 121 (85,8 %) iš 141 vaiko kontrolinėje grupėje, likusiais atvejais 20 (13,8 %) edoksabano grupėje ir 20 (14,2 %) kontrolinėje grupėje buvo PE be GVT. GVT dažniausiai buvo lokalizuota apatinėse galūnėse (atitinkamai 50 (34,5 %) ir 44 (31,2 %) atvejais edoksabano ir kontrolinėje grupėse), viršutinėse galūnėse (22 (15,2 %), palyginti su 24 (17,0 %)) ir smegenų venų sinusuose (27 (18,6 %), palyginti su 21 (14,9 %)).

SR edoksabano grupėje, palyginti su standartinio gydymo kontroline grupe, buvo 1,01 (95 % PI: nuo 0,59 iki 1,72). Viršutinė 95 % PI (1,72) riba viršijo iš anksto apibrėžtą 1,5 ne mažesnio veiksmingumo ribą, taigi edoksabano, palyginti su standartiniu gydymu, ne mažesnio veiksmingumo riba nebuvo patvirtinta (žr. 13 lentelę).

13 lentelė. Patvirtinta bendroji pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis – pagrindinis gydymo laikotarpis (mITT analizė)

	Edoksabanas (N = 145)	Standartinis gydymas (N = 141)
Tiriamieji, kuriems nustatyti reiškiniai (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Simptominė pasikartojanti VTE (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
PE su GVT arba be jos (n, %)	0	1 (0,7)
Mirtina PE (n, %)	0	0
Nemirtina PE (n, %)	0	1 (0,7)
Tik GVT (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
Mirtina GVT (n, %)	0	0
Nemirtina GVT (n, %)	4 (2,8)	0
Nepaaiškinama mirtis, dėl kurios negalima atmesti VTE galimybės (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Nepakitusi arba nepadidėjusi trombozės našta, remiantis vizualizavimu (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Santykinė rizika ^a	1,01	-
Santykinės rizikos dvipusis 95 % PI	(0,59; 1,72)	-

PI = pasikliautinis intervalas; GVT = giliųjų venų trombozė; mITT = modifikuota ketinta gydyti; PE = plaučių embolija; VTE = venų tromboembolija.

^a Edoksabano, palyginti su standartiniu gydymu, santykinė rizika.

Pastaba: patvirtinta bendroji pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis apima simptomine pasikartojančią VTE, mirtį dėl VTE ir nepakitusią arba nepadidėjusią trombozės našta, remiantis vizualizavimu.

Pastaba: pagrindinis gydymo laikotarpis apibrėžiamas kaip nuo atsitiktinių imčių iki 3 mėnesio apsilankymo + 3 dienos.

Pirminė saugumo vertinamoji baigtis buvo didžiojo ir KRND kraujavimo reiškiniai, atsirandančių pagrindiniu gydymo laikotarpiu (3 mėnesiai + 3 dienos), derinys.

Saugumo rezultatai edoksabano ir standartinio gydymo kontrolinėje grupėse buvo panašūs. Pagrindiniu gydymo laikotarpiu ir gydymo laikotarpiu iš viso 3 (2,1 %) tiriamiesiems edoksabano grupėje ir 5 (3,5 %) tiriamiesiems kontrolinėje grupėje pasireiškė bent 1 patvirtintas didžiojo ir KRND kraujavimo reiškinys [SR (95 % PI): 0,60, (0,139, 2,597)].

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Absorbuojamo edoksabano didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 1–2 valandas po edoksabano tablečių vartojimo per burną. Absoliutusias biologinis prieinamumas yra maždaug 62 %. Maistas įvairiai didina didžiausią edoksabano tablečių ekspoziciją, tačiau bendrai ekspozicijai turi minimalų poveikį. Tyrimų ENGAGE AF-TIMI 48 ir Hokusai-VTE, taip pat veiksmingumo ir saugumo vaikams tyrimų metu edoksabanas buvo vartojamas valgio ir ne valgio metu. Edoksabanas blogai tirpsta esant 6,0 ar didesniai pH. Tuo pat metu vartojant protonų siurblio inhibitorius, reikšmingo poveikio edoksabano ekspozicijai nenustatyta.

Atliekant tyrimą, kuriame dalyvavo 30 sveikų tiriamųjų, vidutinės 60 mg edoksabano AUC ir C_{max} vertės, išgeriant susmulkintą tabletę sumaišius su obuolių tyrė arba supilant vandenyje ištirpintą tabletę per nosinį skrandžio zondą, buvo biologiškai lygiavertės nesmulkintos tabletės vertėms. Atsižvelgiant į prognozes, dozei proporcingas farmakokinetines edoksabano savybes, tikėtina, kad šio tyrimo biologinio prieinamumo rezultatai bus taikytini ir mažesnėms edoksabano dozėms.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymas yra dvifazis. Vidutinis pasiskirstymo tūris yra 107 (19,9) l (SN).

In vitro jungimasis su plazmos baltymais sudaro maždaug 55 %. Vartojant kartą per parą, kliniškai reikšmingo edoksabano kaupimosi nenustatyta (kaupimosi santykis yra 1,14). Pastovi koncentracija pasiekama per 3 dienas.

Biotransformacija

Nepakitęs edoksabanas yra vyraujanti forma plazmoje. Edoksabanas metabolizuojamas veikiant hidrolizei (karboksilesterazei 1), konjugacijai arba oksidacijai, sąlygojamai CYP3A4/5 (< 10 %). Edoksabanas turi tris aktyvius metabolitus. Vyraujantis metabolitas (M-4), susidaręs veikiant hidrolizei, yra aktyvus ir pasiekia mažiau nei 10 % pirminio junginio ekspozicijos sveikiems tiriamiesiems. Kitų metabolitų ekspozicija sudaro mažiau nei 5 %. Edoksabanas yra eflukso nešiklio P-gp substratas, tačiau nėra absorbcijos nešiklių, pvz., organinių anijonų nešiklio polipeptido OATP1B1, organinių anijonų nešiklių OAT1 ar OAT3 arba organinių katijonų nešiklio OCT2, substratas. Jo aktyvus metabolitas yra OATP1B1 substratas.

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems apskaičiuotas 22 (\pm 3) l/h bendras klirensas; 50 % pašalinama per inkstus (11 l/h). Inkstų klirensas sudaro apie 35 % vartotos dozės. Metabolizmas ir išsiskyrimas su tulžimi / per žarnyną sudaro likusią klirenso dalį. Vartojant per burną, $t_{1/2}$ yra 10-14 valandų.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Edoksabanui būdinga maždaug dozei proporcinga farmakokinetika, sveikiems tiriamiesiems vartojant nuo 15 mg iki 60 mg.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Pagrindinio III fazės VNPV tyrimo (ENGAGE AF-TIMI 48) populiacijos farmakokinetikos analizėje, atsižvelgus į inkstų veiklą ir kūno svorį, amžius neturėjo papildomo kliniškai reikšmingo poveikio edoksabano farmakokinetikai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas lengvas (KrKl > 50-80 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl 30-50 ml/min.) ir sunkus (KrKl < 30 ml/min., bet netaikoma dializė) inkstų funkcijos sutrikimas, AUC plazmoje padidėjo atitinkamai 32 %, 74 % ir 72 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla buvo normali. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, pakinta metabolitų savybės ir susidaro daugiau aktyvių metabolitų.

Edoksabano koncentracija plazmoje tiesiškai koreliuoja su antifaktoriaus Xa aktyvumu, nepriklausomai nuo inkstų funkcijos.

Tiriamiesiems, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kuriems buvo taikoma peritoninė dializė, bendra ekspozicija buvo 93 % didesnė nei sveikiems tiriamiesiems.

Populiacijos farmakokinetikos modeliavimas rodo, kad pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 15-29 ml/min.), ekspozicija yra maždaug du kartus didesnė nei pacientams, kurių inkstų veikla buvo normali.

Toliau 14 lentelėje rodomas edoksabano aktyvumas prieš anti-FXa pagal KrKl kategoriją kiekvienai indikacijai.

14 lentelė. Edoksabano aktyvumas prieš FXa pagal KrKI

Edoksabano dozė	KrKI (ml/min.)	Edoksabano aktyvumas prieš FXa po dozės vartojimo (TV/ml) ¹	Edoksabano aktyvumas prieš FXa prieš dozės vartojimą (TV/ml) ²
Mediana [2,5-97,5 % intervalas]			
Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika: VNPV			
30 mg kartą per parą	nuo ≥ 30 iki ≤ 50	2,92 [0,33-5,88]	0,53 [0,11-2,06]
60 mg kartą per parą*	nuo > 50 iki ≤ 70	4,52 [0,38-7,64]	0,83 [0,16-2,61]
	nuo > 70 iki ≤ 90	4,12 [0,19-7,55]	0,68 [0,05-2,33]
	nuo > 90 iki ≤ 110	3,82 [0,36-7,39]	0,60 [0,14-3,57]
	nuo > 110 iki ≤ 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]
GVT gydymas, PE gydymas bei pasikartojančios GVT ir PE (VTE) profilaktika			
30 mg kartą per parą	nuo ≥ 30 iki ≤ 50	2,21 [0,14-4,47]	0,22 [0,00-1,09]
60 mg kartą per parą*	nuo > 50 iki ≤ 70	3,42 [0,19-6,13]	0,34 [0,00-3,10]
	nuo > 70 iki ≤ 90	2,97 [0,24-5,82]	0,24 [0,00-1,77]
	nuo > 90 iki ≤ 110	2,82 [0,14-5,31]	0,20 [0,00-2,52]
	nuo > 110 iki ≤ 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]

* Dozės mažinimas iki 30 mg esant mažam, ≤ 60 kg kūno svoriui arba kartu vartojant P-gp inhibitorius

¹ Po dozės vartojimo atitinka C_{max} (mėginiai po dozės vartojimo buvo imami praėjus 1-3 valandoms po edoksabano vartojimo)

² Iki dozės vartojimo atitinka C_{min}

Nors įprastinėmis sąlygomis edoksabano koncentracijos stebėti nereikia, ypatingais atvejais, kai žinant edoksabano ekspoziciją būtų lengviau priimti klinikinį sprendimą, pvz., perdozavus ir skubios chirurginės operacijos atveju, antikoaguliacinį poveikį galima kiekybiškai įvertinti atlikus kalibruotą anti-FXa tyrimą (taip pat žr. 4.4 skyrių).

4 valandų hemodializės seansas sumažino bendrą edoksabano ekspoziciją mažiau nei 9 %.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nustatyta panaši farmakokinetika ir farmakodinamika kaip jų atitinkamai sveikų tiriamųjų kontrolinei grupei. Edoksabano vartojimas pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neištirtas (žr. 4.2 skyrių).

Lytis

III fazės VNPV tyrimo (ENGAGE AF-TIMI 48) populiacijos farmakokinetikos analizėje, atsižvelgus į kūno svorį, lytis neturėjo papildomo kliniškai reikšmingo poveikio edoksabano farmakokinetikai.

Etninė kilmė

Tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 populiacijos farmakokinetikos analizėje didžiausia ir bendra ekspozicija pacientams azijiečiams ir ne azijiečiams buvo panaši.

Vaikų populiacija

Edoksabano farmakokinetika buvo vertinama 208 tiriamiesiems vaikams 3 klinikinių tyrimų metu (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE ir vienos dozės FK/FD tyrimas), naudojant populiacijos farmakokinetikos (PopFK) modelį. Į PopFK analizę buvo įtraukti 141 tiriamojo vaiko, įtraukto į tyrimus Hokusai VTE PEDIATRICS ir ENNOBLE-ATE, farmakokinetikos duomenys. Edoksabano ekspozicija tiriamiems vaikams paprastai buvo suaugusiems pacientams nustatytos ekspozicijos ribose, tačiau nustatyta 20-30 % mažesnė ekspozicija nuo 12 iki < 18 metų paaugliams, palyginti su suaugusiaisiais, kurie buvo gydomi 60 mg edoksabano tabletėmis. Tyrimų Hokusai VTE PEDIATRICS ir ENNOBLE-ATE metu nustatytas mažiausios ekspozicijos geometrinis vidurkis vaikų populiacijai buvo 7,8 ng/ml tiriamiesiems nuo 0 iki < 6 mėnesių (N = 9), 8,6 ng/ml tiriamiesiems nuo 6 mėnesių iki < 2 metų (N = 19), 7,4 ng/ml tiriamiesiems nuo 2 iki < 6 metų (N = 36), 13,7 ng/ml tiriamiesiems nuo 6 iki < 12 metų (N = 38) ir 10,8 ng/ml tiriamiesiems nuo 12 iki < 18 metų (N = 39).

Kūno svoris

VNPV tyrimo ENGAGE AF-TIMI 48 populiacijos farmakokinetikos analizėje C_{max} ir AUC pacientams, kurių kūno svorio mediana buvo maža (55 kg), padidėjo atitinkamai 40 % ir 13 %, palyginti su pacientais, kurių kūno svorio mediana buvo didelė (84 kg). III fazės klinikinių tyrimų (VNPV ir VTE indikacijoms) metu pacientams, kurių kūno svoris buvo ≤ 60 kg, buvo 50 % sumažinta edoksabano dozė ir veiksmingumas buvo panašus bei kraujavimas mažesnis nei gydytiems varfarinu.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

PL, TNS, aDTL ir anti-FXa tiesiškai koreliuoja su edoksabano koncentracija suaugusiems. Taip pat nustatyta tiesinė koreliacija tarp aktyvumo prieš anti-FXa ir edoksabano koncentracijos plazmoje vaikams nuo gimimo iki 18 metų. Apskritai, FK ir FD santykis vaikams nuo gimimo iki 18 metų ir suaugusiems pacientams, kuriems yra VTE, buvo panašus. Tačiau dėl FD kintamumo šio ryšio vertinimas yra gana neapibrėžtas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo arba fototoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Duodant didesnes edoksabano dozes žiurkėms ir triušiams, nustatytas kraujavimas iš makšties, tačiau poveikio tėvų žiurkių reprodukcijai neturėjo.

Poveikio žiurkių patelių ir patinų vaisingumui nenustatyta.

Atliekant poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimus, triušiams nustatytas padidėjęs tulžies pūslės pakitimų dažnis, duodant 200 mg/kg dozę, kurios maždaug 65 kartus viršija maksimalią žmogui rekomenduojamą 60 mg per parą dozę (MŽRD), remiantis bendru kūno paviršiaus plotu mg/m^2 . Atitinkamai žiurkėms duodant 300 mg/kg per parą dozes (maždaug 49 kartus viršijančias MŽRD) ir triušiams duodant 200 mg/kg per parą dozes (maždaug 65 kartus viršijančias MŽRD), nustatytas padidėjęs vaisiaus žūties po implantacijos dažnis.

Edoksabanas išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Veiklioji medžiaga edoksabano tozilas išlieka aplinkoje (nurodymai, kaip tvarkyti atliekas, pateikiami 6.6 skyriuje).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Manitolis (E421)
Pregelifikuotas krakmolos
Krospovidonas (E1202)
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Makrogolis (8000)
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)
Karnaubo vaškas

Lixiana 15 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Lixiana 30 mg plėvele dengtos tabletės

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Lixiana 60 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lixiana 15 mg plėvele dengtos tabletės

PVC / aliuminio lizdinės plokštelės dėžutėse su 10 plėvele dengtų tablečių.
PVC / aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės dėžutėse su 10 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Lixiana 30 mg plėvele dengtos tabletės

PVC / aliuminio lizdinės plokštelės dėžutėse su 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 plėvele dengtų tablečių.

PVC / aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės dėžutėse su 10 x 1, 50 x 1 ir 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

DTPE buteliukai su PP užsukamuoju dangteliu, kuriuose yra 90 plėvele dengtų tablečių.

Lixiana 60 mg plėvele dengtos tabletės

PVC / aliuminio lizdinės plokštelės dėžutėse su 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 plėvele dengtų tablečių.

PVC / aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės dėžutėse su 10 x 1, 50 x 1 ir 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

DTPE buteliukai su PP užsukamuoju dangteliu, kuriuose yra 90 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Lixiana 15 mg plėvele dengtos tabletės

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

Lixiana 30 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/15/993/002, EU/1/15/993/004-015, EU/1/15/993/029

Lixiana 60 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/15/993/003, EU/1/15/993/017-028, EU/1/15/993/030

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. birželio 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. vasario 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2023 m. lapkričio 29 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.