

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİXİANA 60 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tablet 60 mg edoksabana eşdeğer 80.820 mg edoksaban tosilat içerir.

Yardımcı maddeler:

Mannitol: 198,380 mg.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bkz. Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "DSC L60" baskı sarı renkte, yuvarlak bikonveks film kaplı tabletler (10.5 mm çap).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 ve üzeri yaş, diyabet, geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak (GİA) gibi bir veya daha fazla risk faktörü bulunan nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi.

Yetişkinlerde derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolinin (PE) tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (hemodinamik olarak stabil olmayan PE hastaları için Bkz. Bölüm 4.4.).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

İnme ve sistemik embolizmin önlenmesi

Tavsiye edilen doz günde bir kez 60 mg edoksabandır.

NVAF hastalarında edoksaban ile tedaviye uzun dönem devam edilmelidir.

DVT tedavisi, PE tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)

En az 5 gün boyunca başlangıç parenteral antikoagülan kullanımını takiben edoksaban için tavsiye edilen doz 60 mg'dır (Bkz. Bölüm 5.1). Edoksaban ve başlangıç parenteral antikoagülan aynı anda uygulanmamalıdır.

DVT ve PE tedavisi (venöz tromboembolizm, VTE) ve tekrarlayan VTE'nin önlenmesi için tedavi süresi kanama riskine karşı tedavinin faydaları dikkatlice değerlendirildikten sonra kişiye özel olarak belirlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.). Kısa süreli tedavi (en az 3 ay) geçici risk faktörlerine (örn. yakın zamanda ameliyat, travma, immobilizasyon) dayanırken uzun süreli tedavi kalıcı risk faktörlerine veya idiyopatik DVT ve PE'ye dayanmalıdır.

NVAF ve VTE için, aşağıda verilen klinik faktörlerden birine veya daha fazlasına sahip hastalarda tavsiye edilen doz günde bir kere 30 mg edoksabandır:

- Orta şiddetli veya şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi (CrCL) 15 - 50 mL/dk)
- Düşük vücut ağırlığı ≤ 60 kg
- Siklosporin, dronedaron, eritromisin veya ketokonazol gibi P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ile eşzamanlı kullanım.

Tablo 1: NVAF ve VTE'de pozoloji özeti (DVT ve PE)

Dozlama için Özet Kılavuz		
Önerilen doz		Günde 60 mg
Aşağıda verilen klinik faktörlerin birine veya daha fazlasına sahip hastalar için dozlama önerileri:		
Böbrek yetmezliği	<i>Orta veya ciddi seviye (CrCL 15-50 mL/dk)</i>	Günde 30 mg
Düşük vücut ağırlığı	≤ 60 kg	
P-gp İnhibitörleri	<i>Siklosporin, dronedaron, eritromisin, ketokonazol</i>	

Atlanan doz

Eğer bir doz atlanırsa, hasta LIXIANA'yı hemen almalı ve sonrasında ertesi gün önceden olduğu gibi günde bir kez almaya devam etmelidir. Hasta, atlanan dozu telafi etmek için aynı gün içinde önerilen dozdan iki kere almamalıdır.

Diğer ilaçlardan LIXIANA'ya geçiş ve LIXIANA'dan diğer ilaçlara geçiş

NVAF ve VTE hastalarında devam eden antikoagülan tedavi önemlidir. Antikoagülan tedavide bir değişikliği gerektirecek durumlar olabilir (Tablo 2).

Tablo 2: Geçiş

LIXIANA'ya geçiş		
Hangi ilaçtan	Hangi ilaca	Öneriler
K Vitamini Antagonisti (VKA)	LIXIANA	VKA tedavisini sonlandırın ve uluslararası normalize oran (INR) ≤ 2.5 olduğunda LIXIANA tedavisini başlatın.
VKA dışında diğer oral antikoagülanlar <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroksaban • apiksaban 	LIXIANA	Dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban tedavisini sonlandırın ve bir sonraki planlanmış dozlamada LIXIANA tedavisini başlatın (Bkz. Bölüm 5.1.).
Parenteral antikoagülanlar	LIXIANA	Bu tıbbi ürünler eşzamanlı uygulanmamalıdır. Subkütan antikoagülanlar (örn.: LMWH,

LİXİANA'ya geçiş		
Hangi ilaçtan	Hangi ilaca	Öneriler
		<p>fondaparinuks): Subkütan antikoagülan tedavisini sonlandırın ve bir sonraki planlanmış dozlamada LİXİANA tedavisini başlatın.</p> <p>İntravenöz fraksiyone olmamış heparin (UFH): İnfüzyonu sonlandırılır ve 4 saat sonra LİXİANA tedavisini başlatın.</p>

LİXİANA'dan geçiş		
Hangi ilaçtan	Hangi ilaca	Öneriler
LİXİANA	K Vitamini Antagonisti (VKA)	<p>LİXİANA tedavisinden VKA tedavisine geçiş sırasında yetersiz antikoagülasyon olasılığı mevcuttur. Alternatif herhangi bir antikoagülana geçişte sürekli ve yeterli antikoagülasyon sağlanmalıdır.</p> <p><i>Oral seçenek:</i> Mevcut durumda 60 mg doz kullanan hastalarda, günde 30 mg LİXİANA dozunu uygun VKA dozu ile birlikte uygulayın. Mevcut durumda 30 mg doz kullanan hastalarda (verilen klinik faktörlerden birisi veya daha fazlası sebebiyle: orta şiddette veya şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL 15-50 mL/dk), düşük vücut ağırlığı veya bazı P-gp inhibitörleri ile birlikte kullanım), günde 15 mg LİXİANA dozunu uygun VKA dozu ile birlikte uygulayın. 2 ila 3 arası kararlı bir INR değerini elde etmek amacıyla hastalar yükleme VKA dozu almamalıdır. VKA'nın idame dozunun ve hastanın daha önce bir VKA alıp almadığının hesaba katılması ve bölgesel uygulamaya uygun olarak geçerli INR ile kararlı VKA tedavi algoritmasının kullanılması önerilmektedir. INR \geq 2.0 olduğunda LİXİANA tedavisini sonlandırın. Pek çok hastada (%85) LİXİANA ile VKA'nın eşzamanlı kullanımı ile 14 gün içinde INR \geq 2.0 değerine ulaşılmıştır. 14 günün sonunda LİXİANA'nın sonlandırılması ve 2 ila 3 aralığında bir INR değeri elde edecek şekilde VKA'nın titre edilmeye devam edilmesi önerilmektedir. LİXİANA'nın INR ölçümleri üzerine etkisini en aza indirmek üzere, eşzamanlı tedavinin ilk 14 günü boyunca günlük LİXİANA dozu alınmadan hemen önce INR değerinin en az 3 kere ölçülmesi önerilmektedir. Eşzamanlı LİXİANA ve VKA kullanımı LİXİANA dozu sonrası INR değerini %46'ya kadar yükseltebilmektedir.</p>

LİXİANA'dan geçiş		
Hangi ilaçtan	Hangi ilaca	Öneriler
		<i>Parenteral seçenek:</i> LİXİANA tedavisini sonlandırın ve bir sonraki planlanan LİXİANA dozu zamanında parenteral bir antikoagölan ile VKA uygulayın. Kararlı bir INR ≥ 2.0 değeri elde edildiğinde, parenteral antikoagölan uygulamasını durdurun ve VKA ile tedaviye devam edin.
LİXİANA	VKA dışında diğer oral antikoagölanlar	LİXİANA tedavisini sonlandırın ve bir sonraki planlanan LİXİANA dozu zamanında VKA olmayan antikoagölan uygulamasını başlatın.
LİXİANA	Parenteral antikoagölanlar	Bu ajanlar eşzamanlı uygulanmamalıdır. LİXİANA ile tedaviyi sonlandırın ve bir sonraki planlanan LİXİANA dozu zamanında parenteral antikoagölan uygulamasını başlatın.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

LİXİANA yemeklerle birlikte veya aç karnına kullanılabilir (Bkz. Bölüm 5.2.).

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi:

- LİXİANA ile tedaviyi başlatmadan önce, son evre böbrek hastalığı olan kişileri (örn. CrCL < 15 mL/dk) dışarda bırakarak, kreatinin klerensi (CrCL) 15-50 mL/dk olan hastalarda (günde bir kere 30 mg), CrCL değeri > 50 mL/dk olan hastalarda (günde bir kere 60 mg) doğru LİXİANA dozunu kullanmak için ve artan kreatinin klerensi olan hastalarda LİXİANA dozunun kullanılıp kullanılmayacağına karar verirken tüm hastaların CrCL değeri hesaplanarak böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.).
- Tedavi esnasında böbrek fonksiyonlarında bir değişiklik gözlendiğinde de böbrek fonksiyonları incelenmelidir (örn. hipovolemi, dehidrasyon ve bazı tıbbi ürünler ile eşzamanlı kullanım durumlarında).

LİXİANA'nın klinik geliştirmesi esnasında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi (mL/dk cinsinden CrCL) için kullanılan yöntem Cockcroft-Gault yöntemidir. Formülü aşağıdaki gibidir:

- $\mu\text{mol/L}$ cinsinden kreatinin için:

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{yaş [yıl]}) \times \text{ağırlık [kg]} (\text{kadın ise } \times 0.85)}{\text{serum kreatinin } [\mu\text{mol/L}]}$$

- mg/dL cinsinden kreatinin için:

$$\frac{(140 - \text{yaş [yıl]}) \times \text{ağırlık [kg]} (\text{kadın ise } \times 0.85)}{72 \times \text{serum kreatinin [mg/dL]}}$$

LİXİANA tedavisinden önce ve tedavi sırasında hastaların CrCL değerinin değerlendirilmesi sırasında bu yöntemin kullanılması önerilmektedir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalar (CrCL > 50 – 80 mL/dk) için tavsiye edilen LİXİANA dozu günde 60 mg'dır.

Orta şiddetli veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar (CrCL 15-50 mL/dk) için tavsiye edilen LİXİANA dozu günde 30 mg'dır (Bkz. Bölüm 5.2.).

Son evre böbrek hastalığı (ESRD) (CrCL < 15 mL/dk) veya diyalize giren hastalarda LİXİANA kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.).

Karaciğer yetmezliği:

LİXİANA, koagülopati ve klinik önem taşıyan kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.).

LİXİANA'nın ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.).

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için tavsiye edilen LİXİANA dozu günde bir kez 60 mg'dır (Bkz. Bölüm 5.2.). Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda LİXİANA dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Artmış karaciğer enzimleri (ALT/AST > 2 x Normalin Üst Sınırı - NÜS) veya total bilirubin ≥ 1.5 x NÜS olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle LİXİANA bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.). LİXİANA'ya başlanmadan önce, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde LİXİANA'nın güvenilirliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir. Konu ile ilgili veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli görülmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2.).

Vücut ağırlığı:

Vücut ağırlığı ≤ 60 kg olan hastalar için önerilen doz günde 30 mg LİXİANA'dır (Bkz. Bölüm 5.2.).

Cinsiyet:

Doz ayarlaması gerekli görülmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2.).

LİXİANA'nın P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı :

LİXİANA ile siklosporin, dronedaron, eritromisin veya ketokonazol P-gp inhibitörlerini eşzamanlı kullanan hastalar için önerilen LİXİANA dozu günde 30 mg'dır (Bkz. Bölüm 4.5.).

Amiodaron, kinidin veya verapamil ile eşzamanlı kullanımında doz azaltmaya gerek yoktur (Bkz. Bölüm 4.5.).

LİXİANA'nın, HIV proteaz inhibitörleri dahil olmak üzere diğer P-gp inhibitörleri ile birlikte kullanımı henüz incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1’de listelenmiş olan yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Klinik olarak anlamlı aktif kanama.
- Koagülopati ve klinik olarak önem taşıyan kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı.
- Belirgin majör kanama riski bulunan lezyonlar veya durumlar. Bunlara mevcut veya yakın dönemde oluşmuş gastrointestinal ülser, yüksek kanama riski olan malign neoplazm, yakın dönemde gelişen beyin hasarı veya spinal yaralanma, yakın dönemde geçirilmiş beyin, spinal veya oftalmik cerrahi, yakın dönemde geçirilmiş intrakraniyal hemoraji, bilinen veya şüphelenilen özofajiyal varis, arteriyovenöz malformasyon, vasküler anevrizma veya majör intraspinal veya intraserebral vasküler anomaliler dahildir.
- Kontrol edilemeyen ciddi hipertansiyon.
- Oral antikoagülan tedavisine geçiş durumları veya UFH’nin, gerekli dozlarda bir merkezi venöz veya arteriyel kateterin idamesini sağlamak için verildiği durumlar dışında fraksiyone olmamış heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin, vb.), heparin türevleri (fondaparinux, vb.), oral antikoagülanlar (varfarin, dabigatran eteksilat, rivaroksaban, apiksaban, vb.) gibi diğer herhangi bir antikoagülan ile birlikte kullanım (Bkz. Bölüm 4.5.).
- Gebelik veya laktasyon dönemi (Bkz. Bölüm 4.6.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Etkinlik düşüşüne sebep olacağından LİXİANA 15 mg monoterapi olarak endike değildir. Sadece, uygun bir VKA dozu ile birlikte, LİXİANA 30 mg’dan (artmış maruziyet için bir veya daha fazla klinik faktöre sahip hastalar; Bkz. Tablo 1) VKA’ya geçiş prosesinde endikedir (Bkz. Tablo 2, Bölüm 4.2.).

Hemoraji riski

Edoksaban kanama riskini artırır ve ciddi, potansiyel olarak ölümcül kanamalara yol açabilir. Diğer antikoagülanlar ile olduğu gibi, aktif kanama riski barındıran rahatsızlıkları olan hastalarda LİXİANA’nın dikkatle kullanılması tavsiye edilir. Şiddetli kanama görülürse LİXİANA kullanımını durdurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8. ve 4.9.).

Klinik çalışmalarda VKA tedavisi ile karşılaştırıldığında uzun dönem edoksaban tedavisi sırasında en sık görülen etkiler mukozal kanamalar (örn. epistaksis, gastrointestinal, genitoüriner) ve anemidir. Bu yüzden uygun klinik takibe ek olarak, uygun olarak değerlendirilebilmesi açısından gizli bir kanamayı tespit edebilmek için hemoglobin/hematokrit laboratuvar testleri fayda sağlar.

Aşağıdaki detaylandırıldığı üzere pek çok hasta altgrubunda kanama riskinde artış mevcuttur. Tedavinin başlatılmasından sonra bu hastalar kanama komplikasyonları ve anemi bulguları ve semptomları açısından dikkatle izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8.). Hemoglobin veya kan basıncında beklenmedik bir düşüş durumunda kanama bölgesi araştırılmalıdır.

Edoksabanın antikoagülan etkisi sadece standart laboratuvar testlerine dayanarak takip edilemez. Edoksaban için özel bir antikoagülan dönüştürücü ajan mevcut değildir (Bkz. Bölüm 4.9.).

Hemodiyaliz, edoksaban klerensine anlamlı bir katkıda bulunmaz (Bkz. Bölüm 5.2.).

Spinal/Epidural Anestezi ya da Ponksiyon Nöroaksiyel anestezinin (spinal/epidural anestezi) ya da spinal/epidural ponksiyonun uygulandığı durumlarda, tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için antitrombotik ajanlarla tedavi edilen hastalarda uzun süreli ya da kalıcı paralizye neden olabilen epidural ya da spinal hematoma meydana gelme riski vardır. Bu olaylarla ilgili risk, postoperatif kalıcı epidural kateter kullanımıyla ya da hemostazı etkileyen tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımıyla artabilmektedir. Kalıcı epidural ya da intratekal kateterler, LİXİANA'nın ilk dozundan en az 5 saat önce çıkarılmış olmalıdır. Travmatik ya da tekrarlanan spinal veya epidural ponksiyon da riski artırabilir. Hastalar, nörolojik bozulma belirtisi ve semptomları (örn. bacaklarda uyuşma ya da güçsüzlük, bağırsak ya da mesane disfonksiyonu) açısından sık sık izlenmelidir. Nörolojik tehlike saptandığı takdirde acilen teşhis ve tedavi uygulanması gerekmektedir. Hekim, antikoagülasyon uygulanan hastalarda ya da tromboprolaksi için antikoagülasyon uygulanacak olan hastalarda nöroaksiyel müdahaleden önce potansiyel yararı ve riski değerlendirmelidir.

Yaşlı hastalar

Potansiyel olarak yüksek kanama riskinden dolayı LİXİANA'nın yaşlı hastalarda ASA ile eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5.).

Böbrek yetmezliği

Normal böbrek fonksiyonu olan katılımcılara kıyasla hafif ($CrCL > 50 - 80$ mL/dk), orta ($CrCL 30 - 50$ mL/dk) ve ciddi ($CrCL < 30$ mL/dk ama diyalize bağlı olmayan) böbrek yetmezliği olan katılımcıların plazma EAA değerleri sırasıyla %32, %74 ve %72 düzeyinde artmıştır (doz azaltma için Bkz. Bölüm 4.2.).

Son evre böbrek hastalığı veya diyalize bağlı hastalarda LİXİANA kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2.).

NVAF'de böbrek fonksiyonu

İyi yönetilen varfarin ile kıyaslandığında, edoksaban için artan kreatinin klerensi ile birlikte etkililikte bir azalma eğilimi gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.1.). Bu yüzden edoksaban, sadece bireysel tromboembolik ve kanama riskinin dikkatlice değerlendirilmesi sonucunda NVAF ve yüksek kreatinin klerensi olan hastalarda kullanılmalıdır.

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi: $CrCL$ değeri tüm hastalarda tedavinin başlangıcında ve daha sonra klinik olarak endike olduğu her zaman takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2.).

Karaciğer yetmezliği

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda LİXİANA kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2.).

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda LİXİANA kullanımında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2.).

Artmış karaciğer enzimleri ($ALT/AST > 2 \times NÜS$) veya total bilirubin $\geq 1.5 \times NÜS$ olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle LİXİANA bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2.). LİXİANA tedavisine başlanmadan önce karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

1 yılı aşan süre boyunca LİXİANA tedavisi gören hastalar için periyodik karaciğer görüntülemesi önerilmektedir.

Ameliyat veya diğer müdahaleler için ilacın kullanımının bırakılması

Cerrahi veya başka bir prosedür ile kanama riskini azaltmak için antikoagülasyon kullanımı durdurulmalı ise, LİXİANA tedavisi en kısa zamanda ve tercihen prosedürden en az 24 saat önce durdurulmalıdır.

LİXİANA'nın son dozundan sonra 24 saate kadar bir prosedürün ertelenip ertelenmeyeceğine karar verirken, bu prosedürün aciliyetine karşı kanama riskindeki artış değerlendirilmelidir. LİXİANA tedavisi, ameliyat veya diğer prosedürlerden sonra uygun hemostaz elde edilir edilmez tekrardan başlatılmalıdır, bu arada edoksabanın antikoagülan terapötik etkisinin başlangıç süresinin 1-2 saat olduğuna dikkat edilmelidir. Eğer cerrahi müdahale sırasında veya sonrasında oral tıbbi ürün kullanılmıyorsa, bir parenteral antikoagülan uygulaması ile daha sonrasında günde bir kere oral LİXİANA uygulamasına geçilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2.).

Antikoagülanlar, antiplateletler ve trombolitikler

Hemostazı etkileyen diğer tıbbi ürünler ile eşzamanlı kullanımı kanama riskini arttırabilir. Bu ilaçlara asetilsalisilik asit (ASA), P2Y12 platelet inhibitörleri, diğer antitrombotik ajanlar, fibrinolitik terapi ve kronik non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) dahildir (Bkz. Bölüm 4.5).

Prostetik kalp kapağı ve orta ila şiddetli mitral stenozu

Mekanik kalp kapağı olan hastalarda, atriyal fibrasyonu olsun ya da olmasın, biyoprostetik kalp kapağı implementasyonundan sonraki ilk 3 ayda sırasında hastalarda veya orta ila şiddetli mitral stenozu olan hastalarda edoksaban çalışılmamıştır. Bu nedende bu hastalar için Edoksaban kullanımı tavsiye edilmez.

Hemodinamik olarak stabil olmayan PE hastaları veya tromboliz veya pulmoner embolektomi gereken hastalar

Hemodinamik olarak stabil olmayan veya tromboliz veya pulmoner embolektomi uygulanabilecek pulmoner embolizmlili hastalarda edoksabanın güvenirliliği ve etkinliği bilinmediğinden fraksiyone olmamış heparine alternatif olarak LİXİANA önerilmemektedir.

Aktif kanserli hastalar

Aktif kanserli hastalarda VTE tedavisi ve/veya önlenmesinde edoksabanın etkinliği ve güvenirliliği henüz tespit edilmemiştir.

Laboratuvar koagülasyon parametreleri

Edoksaban ile tedavi rutin izlem gerektirmese de; edoksabanın antikoagülan etkisi kalibre edilmiş kantitatif bir anti-Faktör Xa miktar tayini ile tahmin edilebilir ve doz aşımı veya acil cerrahi gibi özel durumlarda klinik kararların verilmesinde yararlı olabilir. (Bkz. Bölüm 5.2.)

Edoksaban, FXa inhibisyonunun bir sonucu olarak protrombin süresi (PT), INR ve aktif kısmi tromboplastin süresi (aPTT) gibi standart pıhtılaşma testlerini uzatır. Beklenen terapötik dozda bu pıhtılaşma testlerinde görülen değişimler az olmakla birlikte yüksek derecede değişkenlik göstermektedir ve edoksabanın antikoagülan etkisinin takip edilmesinde kullanışlı değildir.

Mannitol:

LİXİANA, eser miktarda mannitol içermektedir. LİXİANA kullanan hastalarda içerdiği dozu nedeni ile mannitole bağlı bir etki görülmesi beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Edoksaban esasen üst gastrointestinal (GI) yolda emilir. Bu yüzden gastrik boşaltımı veya barsak motilitesini arttıran ilaçlar ve hastalık koşullarının edoksabanın dissolüsyon ve absorpsiyonunu azaltma potansiyeli vardır.

P-gp inhibitörleri

Edoksaban, efflux taşıyıcı P-gp için bir substrattır. Farmakokinetik (PK) çalışmalarda edoksabanın P-gp inhibitörleri siklosporin, dronedaron, eritromisin, ketokonazol, kinidin veya verapamil ile eşzamanlı kullanımı edoksabanın plazma konsantrasyonlarında artışa yol açmıştır. Siklosporin, dronedaron, eritromisin veya ketokonazol ile eşzamanlı Edoksaban kullanılması durumunda doz azaltımı yapılarak günde 30 mg uygulanmalıdır. Klinik verilere göre, edoksabanın kinidin, verapamil veya amiodaron ile eşzamanlı kullanımı durumunda doz azaltılmasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 4.2.).

Edoksabanın, HIV proteaz inhibitörleri dahil olmak üzere diğer P-gp inhibitörleri ile birlikte kullanımı henüz incelenmemiştir.

Aşağıda verilen P-gp inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı sırasında LİXİANA günde bir kere 30 mg uygulanmalıdır:

- *Siklosporin:* Tek doz 500 mg siklosporinin tek doz 60 mg edoksaban ile eşzamanlı kullanımı sonucunda edoksabanın EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %73 ve %74 oranında artmıştır.
- *Dronedaron:* 7 gün boyunca günde iki kere 400 mg dronedaron ile sadece 5. günde eşzamanlı tek doz 60 mg edoksaban uygulaması sonucunda edoksabanın EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %85 ve %46 oranında artmıştır.
- *Eritromisin:* 8 gün boyunca günde dört kere 500 mg eritromisin ile sadece 7. günde eşzamanlı tek doz 60 mg edoksaban uygulaması sonucunda edoksabanın EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %85 ve %68 oranında artmıştır.
- *Ketokonazol:* 7 gün boyunca günde bir kere 400 mg ketokonazol ile sadece 4. günde eşzamanlı tek doz 60 mg edoksaban uygulaması sonucunda edoksabanın EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %87 ve %89 oranında artmıştır.

Aşağıda verilen P-gp inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı sırasında LİXİANA günde bir kere 60 mg uygulanmalıdır:

- *Kinidin:* 1. ve 4. günlerde günde bir kere ile 2. ve 3. günlerde günde üç kere 300 mg kinidin ile sadece 3. günde eşzamanlı tek doz 60 mg edoksaban uygulaması sonucunda edoksabanın 24 saat üzerinde EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %77 ve %85 oranında artmıştır.
- *Verapamil:* 11 gün boyunca günde bir kere 240 mg verapamil ile sadece 10. günde eşzamanlı tek doz 60 mg edoksaban uygulaması sonucunda edoksabanın EAA ve C_{maks} değerleri yaklaşık %53 oranında artmıştır.
- *Amiodaron:* Günde bir kere 400 mg amiodaron ile günde bir kere 60 mg edoksaban dozunun eşzamanlı uygulaması sonucunda EAA değeri %40, C_{maks} değeri ise %66 oranında artmıştır. Bu bulgular klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. NVAf'de ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasında güvenilirlik ve etkinlik sonuçları eşzamanlı amiodaron kullanan ve kullanmayan katılımcılar arasında benzerdir.

P-gp uyarıcılar

P-gp uyarıcı rifampisin ile edoksabanın eşzamanlı kullanımı, farmakodinamik etkilerinde muhtemel düşüşler ile birlikte edoksabanın ortalama EAA değerinde düşüşe ve yarılanma ömründe kısalmaya neden olmuştur. Edoksabanın diğer P-gp uyarıcıları (örn. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya St. John's Wort) ile eşzamanlı kullanımı da edoksabanın plazma konsantrasyonlarını düşürebilir. Edoksaban ile P-gp uyarıcıların eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.

P-gp substratları

Digoksin: 1. günden 14. güne kadar günde bir kere 60 mg edoksaban uygulaması ile eşzamanlı olarak günde iki kere (8. ve 9. gün) veya günde bir kere (10.-14. gün) 0.25 mg digoksin uygulaması sonrasında edoksabanın C_{maks} değerinde %17 oranında bir artış sağlanırken kararlı durumda EAA veya renal klerenste anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Edoksaban ve digoksin PK etkileri de incelendiğinde, digoksinin C_{maks} değeri yaklaşık %28, EAA değeri ise yaklaşık %7 oranında artmıştır. Bu veri klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Digoksin ile birlikte kullanıldığında LIXIANA'nın dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

Antikoagülanlar, antiplateletler ve NSAİİler

Antikoagülanlar: Yüksek kanama riskinden dolayı edoksabanın diğer antikoagülanlar ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.).

Asetilsalisilik asit (ASA): ASA (100 mg veya 325 mg) ile edoksabanın eşzamanlı uygulaması, bu tıbbi ürünlerin ayrı ayrı kullanımına göre kanama süresinde artışa yol açmıştır. Yüksek doz ASA (325 mg) ile eşzamanlı kullanımda edoksabanın kararlı durum C_{maks} ve EAA değerinde sırasıyla %35 ve %32 oranında artış gözlenmiştir. Edoksabanın yüksek doz ASA (325 mg) ile eşzamanlı kronik kullanımı önerilmemektedir. 100 mg'dan daha yüksek dozlarda eşzamanlı ASA kullanımı sadece tıbbi gözlem altında uygulanmalıdır.

Klinik çalışmalarda ASA (düşük doz ≤ 100 mg/gün), diğer antiplatelet ajanlar ve tienopiridinler ile eşzamanlı kullanıma izin verilmiştir ve eşzamanlı olmayan kullanıma kıyasla majör kanama vakalarında 2 katına yakın bir artışa yol açmıştır, ancak edoksaban ile varfarin gruplarında benzer boyuttadır (Bkz. Bölüm 4.4.). Düşük doz ASA (≤ 100 mg) ile eşzamanlı kullanım tek doz veya kararlı durumdan sonra edoksabanın pik veya toplam maruziyetinde bir etkiye yol açmamıştır.

Edoksaban, düşük doz ASA ile birlikte kullanılabilir (≤ 100 mg/gün).

Platelet inhibitörleri: ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasında tienopiridinler (örn. klopidogrel) ile eşzamanlı monoterapiye izin verilmiştir ve her ne kadar varfarine kıyasla edoksaban üzerinde daha düşük kanama riski de olsa kanamada klinik olarak anlamlı düzeyde artışa yol açmıştır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Edoksabanın dual antiplatelet tedavisi veya fibrinolitik ajanlar ile birlikte kullanımına dair mevcut deneyim oldukça sınırlıdır.

NSAİİler: Naproksen ile edoksabanın eşzamanlı kullanımı, bu tıbbi ürünlerin ayrı ayrı kullanımına göre kanama süresinde artışa yol açmıştır. Naproksenin edoksabanın C_{maks} ve EAA değerleri üzerinde bir etkisi yoktur. Klinik çalışmalarda eşzamanlı NSAİİ kullanımı sonucunda kanama vakalarında klinik olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. NSAİİlerin edoksaban ile birlikte kronik kullanımı önerilmemektedir.

Edoksabanın diğer ilaçlar üzerine etkisi

Edoksaban, eşzamanlı uygulanan digoksinin C_{maks} değerinde %28'lik bir artışa yol açmıştır; ancak EAA değeri etkilenmemiştir. Edoksabanın, kinidinin C_{maks} ve EAA değerleri üzerine etkisi yoktur.

Edoksaban, eşzamanlı uygulanan verapamilin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %14 ve %16 oranında azaltmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalar ($CrCL > 50 - 80$ mL/dk) için tavsiye edilen LİXİANA dozu günde 60 mg'dır.

Orta şiddetli veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar ($CrCL 15-50$ mL/dk) için tavsiye edilen LİXİANA dozu günde 30 mg'dır (Bkz. Bölüm 5.2.).

Son evre böbrek hastalığı (ESRD) ($CrCL < 15$ mL/dk) veya diyalize giren hastalarda LİXİANA kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.).

Karaciğer yetmezliği:

LİXİANA, koagülopati ve klinik önem taşıyan kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.).

LİXİANA'nın ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.).

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için tavsiye edilen LİXİANA dozu 60 mg'dır (Bkz. Bölüm 5.2.). Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda LİXİANA dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Artmış karaciğer enzimleri ($ALT/AST > 2$ x Normalin Üst Sınırı - NÜS) veya total bilirubin ≥ 1.5 x NÜS olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle LİXİANA bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.). LİXİANA'ya başlanmadan önce, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde LİXİANA'nın güvenilirliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir. Konu ile ilgili veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli görülmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2.).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi : C

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların edoksaban tedavisi sırasında gebe kalmaktan kaçınmalıdır.

Gebelik dönemi

Edoksabanın gebe kadınlardaki güvenilirliği ve etkinliğine dair bir veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3.). Potansiyel üreme toksisitesi, intrinsik kanama riski ve edoksabanın plasentayı geçtiğine dair kanıtlardan dolayı LİXİANA gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.).

Laktasyon dönemi

Edoksabanın emziren kadınlardaki güvenilirliği ve etkinliğine dair bir veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar edoksabanın anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Bu yüzden LİXİANA emzirme dönemi boyunca kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.). Emzirmenin durdurulması veya LİXİANA tedavisinin durdurulması/tedaviden kaçınılması için karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği üzerine etkilerini değerlendirmek üzere insanlar üzerinde yapılmış özel bir edoksaban çalışması mevcut değildir. Sıçanlarda erkek ve dişi fertilitesi üzerine yapılan bir çalışmada herhangi bir etkiye rastlanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LİXİANA'nın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi ihmal edilebilir düzeydedir veya yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Edoksabanın güvenilirliği 21.105 NVAF hastasının (ENGAGE AF-TIMI 48 çalışması) ve 8292 VTE hastasının (DVT ve PE) (Hokusai-VTE çalışması) iki adet Faz 3 çalışması ile araştırılmıştır.

60 mg edoksabana ortalama maruziyet (30 mg doz azaltma dahil olmak üzere) ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasındaki 7012 hastada 2.5 yıl ve Hokusai-VTE çalışmasındaki 4118 hastada 251 gündür.

60 mg edoksaban ile tedavi edilen hastalardan ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasına katılan 2.256 hastada (%32.2) ve Hokusai-VTE çalışmasına katılan 1249 hastada (%30.3) advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Her iki çalışmada da karar verilmiş terimlere dayanarak edoksaban 60 mg uygulaması ile kanamaya ilişkin en yaygın advers reaksiyonlara kütanöz yumuşak doku hemorajisi (%5.9'a kadar) ve epistaksis (%4.7'ye kadar) dahil iken Hokusai-VTE çalışmasındaki en yaygın kanamaya ilişkin advers reaksiyon sadece vajinal hemorajidir (%9.0).

Kanamaya herhangi bir bölgede oluşabilir ve ciddi ve hatta fatal olabilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Edoksaban için diğer yaygın advers reaksiyonlar anemi, kaşıntı ve anormal karaciğer fonksiyon testleridir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Tablo 3'te her iki endikasyon için kombine edilmiş olan, iki pivot Faz 3 çalışmasına katılmış olan VTE (DVT ve PE) (Hokusai-VTE çalışması) ve AF (ENGAGE AF-TIMI 48 çalışması) hastalarının bildirdiği advers reaksiyonların bir listesi sunulmuştur. Advers reaksiyonlar,

aşağıda verilen dönüşüm oranları kullanılarak Sistem Organ Sınıfı ve sıklığına göre sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), Çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 3: NVAF ve VTE için advers reaksiyonların listesi

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	
Anemi	Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Hipersensitivite	Yaygın olmayan
Anafilaktik reaksiyon	Seyrek
Alerjik ödem	Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	
İntrakraniyal hemoraji (ICH)	Yaygın olmayan
Subaraknoid hemoraji	Seyrek
Göz hastalıkları	
Konjunktival/skleral hemoraji	Yaygın olmayan
İntraoküler hemoraji	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	
Perikardiyal hemoraji	Seyrek
Vasküler hastalıklar	
Diğer hemoraji	Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Epistaksis	Yaygın
Hemoptizi	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	
Alt GI hemoraji	Yaygın
Üst GI hemoraji	Yaygın
Oral/Farenjeal hemoraji	Yaygın
Mide bulantısı	Yaygın
Retroperitoneal hemoraji	Seyrek
Hepatobilyer hastalıklar	
Kan bilirubinde artış	Yaygın
Gamaglutamiltransferazda artış	Yaygın
Kan alkalın fosfatazda artış	Yaygın olmayan
Transaminazda artış	Yaygın olmayan
Aspartat aminotransferazda artış	Yaygın olmayan
Deri ve derialtı doku hastalıkları	
Kütanöz yumuşak doku hemorajisi	Yaygın
Kızarıklık/Kaşıntı	Yaygın
Prurit	Yaygın
Ürtiker	Yaygın olmayan
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları	
İntramusküler hemoraji (kompartman sendromu olmadan)	Seyrek
İntraartiküler hemoraji	Seyrek

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık
Böbrek ve idrar yolları hastalıkları	
Makroskopik hematuri/üretal hemoraji	Yaygın
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Vajinal hemoraji ¹	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Uygulama bölgesi hemoraji	Yaygın
Araştırmalar	
Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Yaygın
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	
Operasyon bölgesi hemorajisi	Yaygın olmayan
Subdural hemoraji	Seyrek
Prosedüral hemoraji	Seyrek

¹ Bildirim oranları klinik çalışmalardaki kadın popülasyonuna dayanmaktadır. 50 yaşın altındaki kadınlarda vajinal kanama yaygın olarak bildirilirken bu olgu 50 yaş üzeri kadınlarda yaygın değildir.

Seçili advers reaksiyonların açıklanması

Farmakolojik etki modundan dolayı, LİXİANA kullanımı herhangi bir doku veya organdan kaynaklanan artmış gizli veya aşırı kanama riski ile ilişkilendirilebilir ve bunlar post-hemorajik anemiye neden olabilmektedir. Belirtiler, semptomlar ve ciddiyet (fatal sonuçlar dahil olmak üzere) kanama yeri ve derecesi veya kapsamına ve/veya anemiye göre değişkenlik gösterir (Bkz. Bölüm 4.9 Kanamanın tedavi edilmesi). Klinik çalışmalarda VKA tedavisi ile karşılaştırıldığında uzun dönem edoksaban tedavisi sırasında en sık görülen etkiler mukozal kanamalar (örn. epistaksis, gastrointestinal, genitoüriner) ve anemidir. Bu yüzden uygun klinik takibe ek olarak, uygun olarak değerlendirilebilmesi açısından gizli bir kanamayı tespit edebilmek için hemoglobin/hematokrit laboratuvar testleri fayda sağlar.

Kanamaya riski belirli hasta gruplarında artabilir, örn. kontrol altında olmayan şiddetli arteriyel hipertansiyonu olan ve/veya eşzamanlı olarak hemostazı etkileyen ilaçlar almakta olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.4. Hemoraji riski). Menstrual kanama daha yoğun olabilir ve/veya daha uzun sürebilir. Hemorajik komplikasyonlar, güçsüzlük, solukluk, baş dönmesi, baş ağrısı ya da açıklanamayan şişlikler, dispne ve açıklanamayan şok olarak görülebilir.

LİXİANA ile kompartman sendromu ve hipoperfüzyon nedeniyle böbrek yetmezliği gibi şiddetli kanamaya bağlı gelişen komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle, antikoagülan kullanan her hasta değerlendirilirken hemoraji olasılığı düşünülmelidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TUFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Edoksaban ile doz aşımı hemorajiye neden olabilir. Doz aşımı vakaları ile deneyim oldukça sınırlıdır.

Edoksabanın farmakolojik etkisini antagonize eden spesifik bir antidot bulunmamaktadır.

Edoksaban doz aşımı durumunda emilimi azaltmak için erken evrede aktif kömür kullanımı düşünülebilir. Edoksaban emiliminin azaltılması üzerine aktif kömür kullanımı özel olarak edoksaban klinik programında incelenmediği için bu öneri doz aşımının standart tedavisine ve benzeri bileşikler ile ilgili mevcut verilere dayanmaktadır.

Kanamanın tedavi edilmesi

Edoksaban kullanan bir hastada kanama komplikasyonu meydana gelirse, bir sonraki doz verilmemeli ya da uygun ise tedavi kesilmelidir. Edoksabanın yarı ömrü yaklaşık 10-14 saattir (Bkz. Bölüm 5.2.). Tedavi hemorajinin şiddetine ve yerine göre bireyselleştirilmelidir. Gerekliğinde mekanik kompresyon (örn. şiddetli epistaksis olgusunda), kanama kontrolü işlemleri ile birlikte cerrahi hemostaz, sıvı replasmanı ve hemodinamik destek, kan ürünleri (anemi ya da koagülopatiye göre kırmızı kan hücresi, taze donmuş plazma) ya da trombosit gibi uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Transfüzyon veya hemostaz gibi önlemlerle kontrol edilemeyen, yaşamı tehdit eden bir kanama durumunda 50 IU/kg dozda 4-faktör protrombin kompleks konsantratu (PCC) uygulamasının, infüzyon tamamlandıktan 30 dakika sonra LİXİANA'nın etkilerini tersine çevirdiği gözlenmiştir.

Rekombinant faktör VIIa (r-FVIIa) uygulaması da ayrıca düşünülebilir. Bununla birlikte, edoksaban kullanan hastalarda bu ilacın kullanımına ilişkin güncel klinik deneyim sınırlıdır.

Lokal şartlara bağlı olarak majör kanama durumunda bir hematoloğa danışılması düşünülebilir.

Protamin sülfat ve K vitamininin edoksabanın antikoagülan aktivitesini etkilemesi beklenmez.

Edoksaban kullanan hastalarda antifibrinolitik ilaçlarla (traneksamik asit, aminokaproik asit) ilişkili deneyim yoktur. Ayrıca edoksaban kullanan hastalarda sistemik hemostatikler (desmopresin, aprotinin) ile ilgili olarak yarar açısından bilimsel bir gerekçe ya da deneyim de bulunmamaktadır. Plazma proteinlerine bağlanma oranının yüksek olması nedeniyle edoksabanın diyaliz ile uzaklaştırılması beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Diğer antitrombotik ajanlar

ATC kodu: B01AF03

Etki mekanizması

Edoksaban oldukça seçici, direkt ve geri dönüşümlü bir faktör Xa inhibitörüdür (koagülasyon kaskadının nihai ortak yolunda bulunan serin proteazı). Edoksaban serbest faktör Xa'yı ve protrombinaz aktivitesini inhibe eder. Koagülasyon kaskadında faktör Xa'nın inhibisyonu trombin üretimini azaltır, pıhtılaşma süresini uzatır ve trombüs oluşumu riskini azaltır.

Farmakodinamik etkiler

Edoksabanın farmakodinamik etkileri 1-2 saat içerisinde hızla başlar, bu da pik edoksaban maruziyetine (C_{maks}) denk gelmektedir. Anti-faktör Xa miktar tayini ile ölçülen farmakodinamik etkiler tahmin edilebilirdir ve edoksabanın dozu ve konsantrasyonu ile ilişkilidir. FXa inhibisyonunun bir sonucu olarak edoksaban, protrombin zamanı (PT) ve aktive kısmi tromboplastin zamanı (aPTT) gibi pıhtılaşma testlerinin süresini uzatır. Beklenen terapötik dozlarda bu pıhtılaşma testlerinde görülen değişimler az olur ve büyük oranda değişkenlik gösterir ve edoksabanın farmakodinamik etkilerini değerlendirmek için bu testlerin kullanılması önerilmez.

Rivaroksaban, dabigatran veya apiksabandan edoksabana geçişte koagülasyon markerlarının etkileri

Klinik farmakoloji çalışmalarında sağlıklı katılımcılara günde bir kere 20 mg rivaroksaban, günde iki kere 150 mg dabigatran veya günde iki kere 5 mg apiksabanın ardından 4. günde tek doz 60 mg edoksaban uygulanmıştır. Protrombin süresi (PT) ve diğer koagülasyon biyomarkerlarının (örn. anti-FXa, aPTT) etkisi ölçülmüştür. 4. günde edoksabana geçişin ardından PT, 3. gündeki rivaroksaban ve apiksabana eşdeğerdir. Dabigatran grubunda, sadece edoksaban ile tedaviden sonraya kıyasla önceki dabigatran tedavisi ile edoksaban uygulamasının ardından daha yüksek aPTT aktivitesi gözlenmiştir. Bunun sebebi olarak dabigatran tedavisinin taşıma (*carry-over*) etkisi kabul edilmiştir ancak bu durum kanama süresinde uzamaya yol açmamıştır.

Bu verilere dayanarak, bu antikoagülanlardan edoksabana geçiş sırasında edoksabanın ilk dozu, daha önceki antikoagülanın planlanan bir sonraki dozu sırasında verilebilir (Bkz. Bölüm 4.2.).

Klinik etkinlik ve güvenlilik

İnme ve sistemik embolizmin önlenmesi

Atriyal fibrilasyon için edoksaban klinik programı, valvüler olmayan atriyal fibrilasyon olan hastalarda inme ve sistemik embolizm ile orta ila yüksek riskli inme ve sistemik embolik olayların (SEE) önlenmesi için varfarine karşı edoksabanın iki doz grubunun etkinlik ve güvenilirliğinin kanıtlanması için tasarlanmıştır.

Merkezi ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasında (bir olaya bağlı, Faz 3, çok merkezli, randomize, çift kör çift model paralel grup çalışması), ortalama CHADS2 skoru 2.8 olan 21105 katılımcı günde bir kere 30 mg edoksaban tedavi grubuna, günde bir kere 60 mg edoksaban tedavi grubuna veya varfarin grubuna randomize edilmiştir. Her iki edoksaban tedavi grubundaki katılımcılara verilen doz, sözü edilen klinik faktörlerin birinin veya birden çoğunun varlığında yarıya indirilmiştir: orta şiddette böbrek yetmezliği (CrCL 30-50 mL/dk), düşük vücut ağırlığı (≤ 60 kg) veya eşzamanlı spesifik P-gp inhibitörleri kullanımı (verapamil, kinidin, dronedaron).

Primer etkinlik sonlanım noktası inme ve SEE bileşimidir. Sekonder etkinlik sonlanım noktaları: İnme, SEE ve kardiyovasküler (CV) mortalite bileşimi; fatal olmayan MI, fatal olmayan SEE ve KV ölüm veya kanama bileşimi olan majör advers kardiyovasküler olay (MACE); inme, SEE ve tüm nedenlere bağlı mortalite bileşimi.

Hem 30 mg hem de 60 mg edoksaban tedavi grupları için medyan çalışma ilacı maruziyeti 2.5 yıldır. Hem 30 mg hem de 60 mg edoksaban tedavi grupları için medyan çalışma takibi 2.8 yıldır. Medyan katılımcı-yıl maruziyet değeri 60 mg ve 30 mg tedavi grupları için sırasıyla 15.471 ve 15.840'dır; medyan katılımcı-yıl takip değeri 60 mg ve 30 mg tedavi grupları için sırasıyla 19.191 ve 19.216'dır.

Varfarin grubunda medyan TTR (terapötik aralıkta zaman, INR 2.0-3.0) %68.4'tür.

Temel etkinlik analizinin amacı, modifiye tedavi amaçlı (mITT) popülasyonda tedavi sırasında veya alınan en son dozdan sonra 3 gün içinde görülebilecek ilk inme veya SEE üzerinde edoksabanın, en az varfarin kadar etkili olduğunu göstermektedir. İnme veya SEE primer etkinlik sonlanım noktası için edoksaban 60 mg varfarine eşdeğerdir (HR'nin %97.5 CI üst limiti önceden tanımlanmış 1.38 eşdeğerlik sınırının altındadır) (Tablo 4).

Tablo 4: ENGAGE AF-TIMI 48 Çalışmasındaki İnme ve Sistemik Embolik Olaylar - mITT, idame tedavisi

Primer Sonlanım Noktası	Edoksaban 60 mg (30 mg doz azaltma) (N = 7,012)	Varfarin (N = 7,012)
İlk İnme/SEE^a		
n	182	232
Olay Oranı (%/yr) ^b	1.18	1.50
HR (%97.5 CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
eşdeğerlik için p-değeri ^c	<0.0001	
İlk İskemik İnme		
n	135	144
Olay Oranı (%/yr) ^b	0.87	0.93
HR (%95 CI)	0.94 (0.75, 1.19)	
İlk Hemorajik İnme		
n	40	76
Olay Oranı (%/yr) ^b	0.26	0.49
HR (%95 CI)	0.53 (0.36, 0.78)	
İlk SEE		
n (%/yr) ^a	8 (0.05)	13 (0.08)
HR (%95 CI)	0.62 (0.26, 1.50)	

Kısaltmalar: HR = Varfarine karşı Tehlike Oranı, CI = Güven Aralığı, n = vaka sayısı, mITT = modifiye Tedavi Amaçlı, N = mITT popülasyonundaki katılımcı sayısı, SEE = Sistemik Embolik Olay, yr = yıl.

^a Bir katılımcı birden çok sırada temsil edilebilir.

^b Vaka oranı (%/yr) vaka sayısı/katılımcı-maruziyet yılı olarak hesaplanmıştır.

^c İki taraflı p-değeri 1.38'lik eşdeğerlik payına dayanmaktadır.

Genel çalışma dönemi boyunca ITT popülasyonunda (analizler üstünlüğü göstermek üzere ayarlanmıştır), edoksaban 60 mg grubunda 296 katılımcıda (yılda %1.57) karar verilmiş inme veya SEE gözlenirken varfarin grubundan 337 katılımcıda (yılda %1.80) gözlenmiştir. Varfarin ile tedavi edilmiş katılımcılara kıyasla edoksaban 60 mg grubundaki HR 0.87'dir (%99 CI: 0.71, 1.07, üstünlük için p = 0.08).

ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasına katılan altgrup analizlerinde, 60 mg tedavi grubunda olup (vücut ağırlığı 60 kg ve altında olan, orta şiddette böbrek yetmezliği olan veya eşzamanlı P-gp inhibitörü kullandığı için) tedavi dozu 30 mg doza azaltılan katılımcılar için, primer sonlanım noktası için vaka oranı yılda %2.29'dur, buna karşın eşdeğer katılımcılar için varfarin grubunda vaka oranı yılda %2.66'dır [HR (%95 CI): 0.86 (0.66, 1.13)].

Yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, böbrek fonksiyonu durumu, daha önceden inme veya TIA, diyabet ve P-gp inhibitörleri dahil olmak üzere önceden belirlenmiş olan majör altgruplar için

etkinlik sonuçları (gerekli yerlerde doz azaltımı ile birlikte) çalışmada incelenen genel popülasyon için elde edilen primer etkinlik sonuçları ile tutarlıdır.

Varfarin için hedef aralığında daha düşük ortalama INR süresi olan merkezlerde (INR TTR) primer sonlanım noktası için Tehlike Oranı (Edoksaban 60 mg'a karşı varfarin) en düşük 3 kartil için 0.73 - 0.80 idi (INR TTR \leq %57.7 ila \leq %73.9). Bu değer varfarin tedavisinin en iyi kontrolü ile merkezlerde 1.07 idi (terapötik aralıkta INR değerlerinin $>$ %73.9'u ile 4. kartil).

Ana çalışma sonucu (inme/SEE) ve böbrek fonksiyonu (p-değeri 0.0042; mITT, genel çalışma dönemi) üzerinde edoksabana karşı varfarinin etkisi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir etkileşim vardır.

Tablo 5'te, kreatinin klerensi kategorisine göre ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasındaki iskemik inme/SEE vakaları sunulmuştur. Her iki tedavi grubunda da artan CrCL'de vaka oranında azalma gözlenmiştir.

Tablo 5: Kreatinin klerensi kategorisine göre ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasındaki iskemik inme/SEE sayısı, mITT Analiz Seti Genel Çalışması

CrCL altgrup (mL/dk)	Edoksaban 60 mg (N = 7,012)			Varfarin (N = 7,012)			HR (%95 CI)
	n	Vaka sayısı	Vaka oranı (%/yıl)	n	Vaka sayısı	Vaka oranı (%/yıl)	
≥ 30 ila ≤ 50	1,302	63	1.89	1,305	67	2.05	0.93 (0.66, 1.31)
> 50 ila ≤ 70	2,093	85	1.51	2,106	95	1.70	0.88 (0.66, 1.18)
> 70 ila ≤ 90	1,661	45	0.99	1,703	50	1.08	0.92 (0.61, 1.37)
> 90 ila ≤ 110	927	27	1.08	960	26	0.98	1.10 (0.64, 1.89)
> 110 ila ≤ 130	497	14	1.01	469	10	0.78	1.27 (0.57, 2.85)
> 130	462	10	0.78	418	3	0.25	--*

Kısaltmalar: N = katılımcı sayısı; mITT popülasyonu tüm çalışma süresi; n = altgruptaki hasta sayısı

* Eğer bir tedavi grubunda vaka sayısı 5'ten düşükse HR hesaplanmamıştır.

Böbrek fonksiyonu altgrupları arasında sekonder etkinlik sonlanım noktaları sonuçları primer sonlanım noktalarınınki ile tutarlıdır.

ITT Genel Çalışma Dönemi'nde üstünlük testleri yürütülmüştür.

0.87'lik HR ile varfarin grubuna kıyasla edoksaban 60 mg tedavi grubunda daha az katılımcıda inme ve SEE deneyimlenmiştir (sırasıyla yılda %1.80 ve %1.57) (%99 CI: 0.71, 1.07, üstünlük için p = 0.0807).

Edoksaban 60 mg tedavi grubunun varfarin ile karşılaştırması için önceden tanımlanmış kompozit sonlanım noktaları inme, SEE ve KV mortalite HR (%99 CI) için 0.87 (0.76, 0.99), MACE için 0.89 (0.78, 1.00) ve inme, SEE ile tüm nedenlere bağlı mortalite için 0.90'dır (0.80, 1.01).

ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasında tüm nedenlere bağlı mortalite için sonuçlar (karar verilmiş ölümler) edoksaban 60 mg (30 mg doz azaltma) alan katılımlar için 769 (yılda %3.99) iken varfarin için 836'dır (yılda %4.35) [HR (%95 CI): 0.91 (0.83, 1.01)].

Böbrek altgruplarına göre tüm nedenlere bağlı mortalite (karar verilmiş ölümler) (edoksabana karşı varfarin): CrCL 30 ila \leq 50 mL/dk [HR (%95 CI): 0.81 (0.68, 0.97)]; CrCL > 50 ila < 80 mL/dk [HR (%95 CI): 0.87 (0.75, 1.02)]; CrCL \geq 80 mL/dk [HR (%95 CI): 1.15 (0.95, 1.40)].

Edoksaban 60 mg (30 mg doz azaltma), varfarine kıyasla daha düşük oranda kardiyovasküler mortalite ile sonuçlanmıştır [HR (%95 CI): 0.86 (0.77, 0.97)].

Böbrek altgruplarına göre karar verilmiş etkinlik kardiyovasküler mortalite (edoksabana karşı varfarin): CrCL 30 ila \leq 50 mL/dk [HR (%95 CI): 0.80 (0.65, 0.99)]; CrCL > 50 ila < 80 mL/dk [HR (%95 CI): 0.75 (0.62, 0.90)]; CrCL \geq 80 mL/dk [HR (%95 CI): 1.16 (0.92, 1.46)].

ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasında NVAf'lı hastalarda güvenlilik

Primer güvenlilik sonlanım noktası majör kanama idi.

Majör kanama (sırasıyla yılda %3.43 ve %2.75) [HR (%95 CI): 0.80 (0.71, 0.91); p = 0.0009], ICH (sırasıyla yılda %0.85 ve %0.39) [HR (%95 CI): 0.47 (0.34, 0.63); p < 0.0001] ve diğer tip kanamalarda varfarin grubuna kıyasla edoksaban 60 mg tedavi grubunun lehine anlamlı düzeyde bir risk azalması gözlenmiştir (Tablo 6).

Fatal kanamalardaki azalma yine varfarin grubuna kıyasla edoksaban 60 mg tedavi grubunda anlamlı düzeydedir (%0.38 ve %0.21) [HR (%95 CI): 0.55 (0.36, 0.84); üstünlük için p = 0.0059], bunun esas sebebi fatal ICH kanamalardaki düşüştür [HR (%95 CI): 0.58 (0.35, 0.95); p = 0.0312].

Tablo 6: ENGAGE AF-TIMI 48 Çalışmasındaki Kanama Vakaları - İdame Tedavisi Güvenlilik Analizi

	Edoksaban 60 mg (30 mg doz azaltma) (N = 7,012)	Varfarin (N = 7,012)
Majör Kanama		
n	418	524
Vaka oranı (%/yr) ^a	2.75	3.43
HR (%95 CI)	0.80 (0.71, 0.91)	
p-değeri	0.0009	
ICH^b		
n	61	132
Vaka oranı (%/yr) ^a	0.39	0.85
HR (%95 CI)	0.47 (0.34, 0.63)	
Fatal Kanama		
n	32	59
Vaka oranı (%/yr) ^a	0.21	0.38
HR (%95 CI)	0.55 (0.36, 0.84)	
CRNM Kanama		
n	1,214	1,396
Vaka oranı (%/yr) ^a	8.67	10.15
HR (%95 CI)	0.86 (0.80, 0.93)	
Doğrulanmış herhangi bir kanama^c		
n	1,865	2,114
Vaka oranı (%/yr) ^a	14.15	16.40
HR (%95 CI)	0.87 (0.82, 0.92)	

Kısaltmalar: ICH = İntrakraniyal hemoraji, HR = Varfarina karşı Tehlike Oranı, CI = Güven Aralığı, CRNM = Klinik Olarak Anlamlı Majör Olmayan, n = vaka ile katılımcı sayısı, N = Güvenirlik popülasyonundaki katılımcı sayısı, yr = yıl.

^a Vaka oranı (%/yr) vaka sayısı/katılımcı-yıl maruziyet olarak hesaplanmıştır.

^b ICH'ye primer hemorajik inme, subaraknoid hemoraji, epi-/subdural hemoraji ve majör hemorajik konversiyon ile birlikte iskemik inme dahildir. Kararı veren kişiler tarafından doğrulanmış olan Karar Verilmiş Serebrovasküler ve Non-İntrakraniyal kanama eCRF formlarında bildirilen tüm ICH'ler ICH sayımına dahil edilmiştir.

^c 'Herhangi Onaylanmış Kanama' karar veren kişinin klinik açıdan açık olarak tanımladıklarını içerir.

Not: Bir katılımcıda, eğer ki o kategorilere dair herhangi bir olgu gözlemlenirse, birden çok alt kategoriye dahil edilebilir. Her kategorinin ilk vakası analize dahil edilmiştir.

Tablo 7, 8 ve 9'de, ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasına katılan NVAF hastalarındaki sırasıyla majör, fatal ve intrakraniyal kanama vakaları kreatinin klerensi kategorisine göre sunulmuştur. Her iki tedavi grubunda da artan CrCL'de vaka oranında azalma gözlenmiştir.

Tablo 7: Kreatinin klerensi kategorisine göre ENGAGE AF-TIMI 48 Çalışmasındaki Majör Kanama Vakası Sayısı, İdame Tedavisi Güvenirlik Analizi^a

CrCL altgrup (mL/dk)	Edoksaban 60 mg (N = 7,012)			Varfarin (N = 7,012)			HR (%95 CI)
	n	Vaka sayısı	Vaka oranı (%/yıl)	N	Vaka sayısı	Vaka oranı (%/yıl)	
≥ 30 ila ≤ 50	1,302	96	3.91	1,305	128	5.23	0.75 (0.58, 0.98)
> 50 ila ≤ 70	2,093	148	3.31	2,106	171	3.77	0.88 (0.71, 1.10)
> 70 ila ≤ 90	1,661	108	2.88	1,703	119	3.08	0.93 (0.72, 1.21)
> 90 ila ≤ 110	927	29	1.33	960	56	2.48	0.54 (0.34, 0.84)
> 110 ila ≤ 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)

Tablo 8: Kreatinin klerensi kategorisine göre ENGAGE AF-TIMI 48 Çalışmasındaki Fatal Kanama Vakası Sayısı, İdame Tedavisi Güvenirlik Analizi^a

CrCL altgrup (mL/dk)	Edoksaban 60 mg (N = 7,012)			Varfarin (N = 7,012)			HR (%95 CI)
	n	Vaka sayısı	Vaka oranı (%/yıl)	N	Vaka sayısı	Vaka oranı (%/yıl)	
≥ 30 ila ≤ 50	1,302	9	0.36	1,305	18	0.72	0.51 (0.23, 1.14)
> 50 ila ≤ 70	2,093	8	0.18	2,106	23	0.50	0.35 (0.16, 0.79)
> 70 ila ≤ 90	1,661	10	0.26	1,703	9	0.23	1.14 (0.46, 2.82)
> 90 ila ≤ 110	927	2	0.09	960	3	0.13	--*
> 110 ila ≤ 130	497	1	0.08	469	5	0.44	--*
> 130	462	2	0.18	418	0	0.00	--*

Tablo 9: Kreatinin klerensi kategorisine göre ENGAGE AF-TIMI 48 Çalışmasındaki İntrakraniyal Kanama Vakası Sayısı, İdame Tedavisi Güvenirlik Analizi^a

CrCL altgrup (mL/dk)	Edoksaban 60 mg (N = 7,012)			Varfarin (N = 7,012)			HR (%95 CI)
	n	Vaka sayısı	Vaka oranı (%/yıl)	N	Vaka sayısı	Vaka oranı (%/yıl)	
≥ 30 ila ≤ 50	1,302	16	0.64	1,305	35	1.40	0.45 (0.25, 0.81)
> 50 ila ≤ 70	2,093	19	0.42	2,106	51	1.10	0.38 (0.22, 0.64)
> 70 ila ≤ 90	1,661	17	0.44	1,703	35	0.89	0.50 (0.28, 0.89)
> 90 ila ≤ 110	927	5	0.23	960	6	0.26	0.87 (0.27, 2.86)
> 110 ila ≤ 130	497	2	0.17	469	3	0.26	--*
> 130	462	1	0.09	418	1	0.10	--*

Kısaltmalar: N = katılımcı sayısı; mITT popülasyonu tüm çalışma süresi; n = altgruptaki hasta sayısı

* Eğer bir tedavi grubunda vaka sayısı 5'ten düşükse HR hesaplanmamıştır.

^a İdame Tedavisi: Çalışma ilacının ilk dozundan son dozu artı 3 güne kadar geçen süre.

ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasına katılan altgrup analizlerinde, 60 mg tedavi grubunda olup vücut ağırlığı 60 kg ve altında olan, orta şiddette böbrek yetmezliği olan veya eşzamanlı P-gp inhibitörü kullandığı için tedavi dozu 30 mg doza azaltılan katılımcılar için, dozu azaltılmış 30 mg edoksaban grubundaki katılımcıların 104'ünde (yılda %3.05) ve varfarin dozu azaltılmış olan katılımcıların 166'sında (yılda %4.85) bir majör kanama vakası gözlenmiştir [HR (%95 CI): 0.63 (0.50, 0.81)].

ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasında 60 mg edoksaban tedavi grubu varfarin ile karşılaştırıldığında, Net Klinik Sonuç açısından (İlk inme, SEE, majör kanama veya tüm nedenlere bağlı mortalite; mITT popülasyonu, tüm çalışma dönemi) edoksaban lehinde anlamlı bir iyileşme vardır [HR (%95 CI): 0.89 (0.83, 0.96); p = 0.0024].

DVT tedavisi, PE tedavisi ve tekrarlayan DVT ile PE'nin (VTE) önlenmesi

VTE için edoksaban klinik programı DVT ile PE'nin tedavisinde ve tekrarlayan DVT ile PE'nin önlenmesinde edoksabanın etkinliği ve güvenilirliğini göstermek üzere dizayn edilmiştir.

Merkezi Hokusai-VTE çalışmasında 8292 adet katılımcı ilk olarak heparin tedavisinin ardından (enoksaparin veya fraksiyone olmamış heparin) günde bir kere 60 mg edoksaban veya karşılaştırıcı tedavi için randomize edilmiştir. Karşılaştırıcı tedavi kolunda katılımcılar ilk olarak hedef INR değeri 2.0 ila 3.0'a titre edilmiş olan varfarin ile eşzamanlı olarak heparin tedavisi görmüştür, bunu takiben tedaviye sadece varfarin ile devam edilmiştir. Hastanın klinik özelliklerine dayanarak araştırmacı tarafından tayin edilen tedavi süresi 3 ay ila 12 ay arasındadır.

Edoksaban ile tedavi edilen hastaların çoğunluğu Beyazlar (%69.6) ve Asyalılardır (%21.0), %3.8'i Afrikalı-Amerikalı, %5.3 ise diğer ırk olarak kategorize edilmiştir.

Tedavi süresi 3727 (%91.4) varfarin katılımcısına karşı 3718 (%91.3) edoksaban katılımcısı için en az 3 ay; 3491 (%85.6) varfarin katılımcısına karşı 3495 (%86.1) edoksaban katılımcısı için en az 6 ay ve 1659 (%40.4) varfarin katılımcısına karşı 1643 (%40.5) edoksaban katılımcısı için en az 12 aydır.

Primer etkinlik sonlanım noktası, 12 aylık çalışma dönemi süresince katılımcılarda tekrarlayan semptomatik DVT, fatal olmayan semptomatik PE ve fatal PE'nin bir kompoziti olarak tanımlanmış olan semptomatik VTE'nin tekrarlanmasıdır. Sekonder etkinlik sonuçlarına tekrarlayan VTE'nin klinik sonuçlarının kompoziti ile tüm nedenlere bağlı mortalite dahildir.

Verilen klinik faktörlerden birini veya birden çoğunu gösteren katılımcılar için Edoksaban günde bir kere 30 mg uygulanmıştır: orta düzeyde böbrek yetmezliği (CrCL 30-50 mL/dk); vücut ağırlığı ≤ 60 kg; eşzamanlı spesifik P-gp inhibitörleri kullanımı

Hokusai-VTE çalışmasında (Tablo 10) edoksabanın primer etkinlik sonlanım noktası için en az varfarin kadar etkili olduğu görülmüştür; tekrarlayan VTE edoksaban grubunda 4118 katılımcıdan 130'unda (%3.2) görülürken varfarin grubunda 4122 katılımcıdan 146'sında (%3.5) deneyimlenmiştir [HR (%95 CI): 0.89 (0.70, 1.13); eşdeğerlik için $p < 0.0001$]. Varfarin grubunda medyan TTR (terapötik aralıktaki süre, INR 2.0-3.0) %65.6'dır. PE gösteren katılımcılar için edoksaban grubundan 47 (%2.8) katılımcıda ve varfarin grubundan 65 (%3.9) katılımcıda tekrarlayan VTE deneyimlenmiştir [HR (%95 CI): 0.73 (0.50, 1.06)].

Tablo 10: Hokusai-VTE Çalışmasının Etkinlik Sonuçları - mITT popülasyonu, genel çalışma dönemi

Primer sonlanım noktası ^a	Edoksaban 60 mg (30 mg doz azaltma) (N = 4,118)	Varfarin (N = 4,122)	Edoksabana karşı Varfarin HR (%95 CI) ^b p-değeri ^c
Semptomatik tekrarlayan VTE'li tüm katılımcılar ^c , n (%)	130 (3.2)	146 (3.5)	0.89 (0.70, 1.13) p-değeri < 0.0001 (eşdeğerlik)
DVT'li veya DVT'siz PE	73 (1.8)	83 (2.0)	
Fatal PE veya PE'nin göz ardı edilemeyeceği Ölüm vakası	24 (0.6)	24 (0.6)	
Fatal olmayan PE	49 (1.2)	59 (1.4)	
sadece DVT	57 (1.4)	63 (1.5)	

Kısaltmalar: CI = Güven Aralığı; DVT = derin damar trombozu; mITT = modifiye tedavi amaçlı; HR = Varfarine karşı Tehlike Oranı; n = vaka ile katılımcı sayısı; N = mITT popülasyonundaki katılımcı sayısı; PE = pulmoner embolizm; VTE = venöz tromboembolik vakalar.

^a Primer etkinlik sonlanım noktası karar verilmiş semptomatik tekrarlayan VTE'dir (örn.; DVT, fatal olmayan PE ve fatal PE'nin sonlanım noktası kompoziti).

^b Tedavi ve değişkenler olarak verilen randomizasyon stratifikasyon faktörleri dahil olmak üzere Cox orantısal tehlike regresyon modeline dayanan HR, iki taraflı CI: teşhisin sunulması (DVT ile ve DVT olmadan PE, sadece DVT), taban çizgisi risk faktörleri (geçici faktörler, tüm diğerleri) ve randomizasyonda 30 mg edoksaban/edoksaban plasebo dozu ihtiyacı (evet/hayır).

^c p-değeri önceden tanımlanmış 1.5 eşdeğerlik payı içindir.

30 mg doz azaltımı yapılan katılımcılar (ağırlıklı olarak düşük vücut ağırlığı olan veya renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar) için tekrarlayan VTE deneyimleyen katılımcı sayısı

edoksaban grubundan 15 (%2.1), varfarin grubundan ise 22'dir (%3.1) [HR (%95 CI): 0.69 (0.36, 1.34)].

Sekonder kompozit sonlanım noktası tekrarlayan VTE ve tüm nedenlere bağlı mortalite edoksaban grubunda 139 katılımcıda (%3.4), varfarin grubunda ise 158 katılımcıda (%3.9) görülmüştür [HR (%95 CI): 0.87 (0.70, 1.10)].

Hokusai-VTE çalışmasındaki tüm nedenlere bağlı mortalite (karar verilmiş ölümler) için sonuçlar varfarin için 130'a (%3.2) karşı 60 mg edoksaban alan (30 mg doz azaltma) katılımcılar için 136'dır (%3.3).

PE katılımcılarının önceden belirlenmiş altgrup analizinde ≥ 500 pg/mL NT-proBNP ile PE olarak tanımlanmış edoksaban ve varfarin grubu katılımcı sayısı sırasıyla 447 (%30.6) ve 483'tür (%32.2). Primer etkinlik sonucu gözlenen edoksaban ve varfarin grubu katılımcı sayısı sırasıyla 14 (%3.1) ve 30'dur (%6.2) [HR (%95 CI): 0.50 (0.26, 0.94)].

Yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet ve böbrek fonksiyonu durumu dahil olmak üzere önceden belirlenmiş olan majör altgruplar için etkinlik sonuçları (gerekli yerlerde doz azaltımı ile birlikte) çalışmada incelenen genel popülasyon için elde edilen primer etkinlik sonuçları ile tutarlıdır.

Hokusai-VTE çalışmasında VTE (DVT ve PE) olan hastalarda güvenlilik

Primer güvenlilik sonlanım noktası klinik olarak anlamlı kanamadır (majör veya klinik olarak anlamlı majör olmayan).

Tablo 11'de, idame tedavisi döneminde güvenlilik analizi için karar verilmiş kanama vakaları özetlenmiştir.

Primer güvenlilik sonlanım noktası klinik olarak anlamlı kanama, majör kanama veya klinik olarak anlamlı majör olmayan kanama (CRNM) kompoziti için varfarine kıyasla edoksaban lehine anlamlı düzeyde bir risk düşüşü gözlenmiştir, edoksaban grubunda 4,118 katılımcının 349'unda (%8.5) gözlenirken varfarin grubunda 4,122 katılımcının 423'ünde (%10.3) gözlenmiştir [HR (%95 CI): 0.81 (0.71, 0.94); üstünlük için $p = 0.004$].

Tablo 11: Hokusai-VTE Çalışması'ndaki kanama vakaları - İdame Tedavisi Döneminde Güvenlilik Analizi^a

	Edoksaban 60 mg (30 mg doz azaltma) (N = 4,118)	Varfarin (N = 4,122)
Klinik Olarak Anlamlı Kanama (Majör ve CRNM)^b, n (%)		
n	349 (8.5)	423 (10.3)
HR (%95 CI)	0.81 (0.71, 0.94)	
p-değeri	0.004 (üstünlük için)	
Majör Kanama n (%)		
n	56 (1.4)	66 (1.6)
HR (%95 CI)	0.84 (0.59, 1.21)	
ICH fatal	0	6 (0.1)
ICH fatal olmayan	5 (0.1)	12 (0.3)
CRNM Kanama		
n	298 (7.2)	368 (8.9)
HR (%95 CI)	0.80 (0.68, 0.93)	

Tüm Kanama		
n	895 (21.7)	1,056 (25.6)
HR (%95 CI)	0.82 (0.75, 0.90)	

Kısaltmalar: ICH = İntrakraniyal Hemoraji, HR = Varfarin'e karşı Tehlike Oranı; CI = Güven Aralığı; N = güvenilirlik popülasyonundaki katılımcı sayısı; n = vaka sayısı; CRNM = klinik olarak anlamlı majör olmayan

^a İdame Tedavisi Dönemi: Çalışma ilacının ilk dozundan son dozu artı 3 güne kadar geçen süre.

^b Primer Güvenirlik Sonlanım Noktası: Klinik olarak anlamlı kanama (majör ve klinik olarak anlamlı majör olmayan kanama kompoziti)

Altgrup analizlerinde, vücut ağırlığı 60 kg ve altında olan, orta düzeyde böbrek yetmezliği olan veya eşzamanlı P-gp inhibitörleri kullanımı yüzünden Hokusai-VTE çalışmasında 30 mg'a doz azaltımı yapılan katılımcılar için, majör kanama veya CRNM vakası geçiren hasta sayısı varfarin grubunda 92 (%12.8), 30 mg doz azaltılmış edoksaban grubunda 58'dir (%7.9) [HRE (%95): 0.62 (0.44, 0.86)].

Hokusai-VTE çalışmasında varfarin ile kıyaslandığında edoksaban için Net Klinik Sonuç (Tekrarlayan VTE, Majör Kanama veya Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite; mITT popülasyonu, genel çalışma dönemi) HR (%95 CI) 1.00'dir (0.85, 1.18).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, arteriyel trombozun önlenmesi, tromboembolizmin tedavisi ve tromboembolizmin önlenmesinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda edoksaban ile yapılan çalışmaların sonuçlarının bildirim zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bakınız Bölüm 4.2.).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim

Edoksaban 1-2 saat içerisinde pik plazma konsantrasyonları ile absorbe edilir. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık %62 oranındadır. Yiyeceklerle birlikte alınması pik maruziyetini değişken bir boyutta etkiler ancak toplam maruziyet üzerine etkisi minimumdur. Edoksaban, ENGAGE AF-TIMI 48 ve Hokusai-VTE çalışmalarında yiyeceklerle birlikte veya aç karnına uygulanmıştır. Edoksaban, pH 6.0 ya da daha yüksek pH değerlerinde zayıf çözünürlüğe sahiptir. Proton pompası inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımının edoksaban maruziyeti üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.

Dağılım

Bifazik eğilimdedir. Dağılım hacmi ortalama 107 (19.9) L'dir (SD).

İn vitro plazma protein bağlanma oranı yaklaşık %55'tir. Günde bir kere günlük dozlama ile edoksabanın birikimine dair klinik olarak anlamlı bir veri mevcut değildir (birikim oranı 1.14). 3 gün içinde kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılır.

Biyotransformasyon

Değişmemiş edoksaban plazmadaki en önemli formdur. Edoksaban hidroliz (karboksilesteraz 1 aracılı), konjugasyon veya CYP3A4/5 tarafından oksidasyon (< %10) ile metabolize edilir. Edoksabanın üç aktif metaboliti vardır, hidrolizle oluşan en baskın metabolit (M-4) aktiftir ve sağlıklı gönüllülerde ana bileşiğin maruziyetinin %10'undan azına ulaşır. Diğer metabolitlere

maruziyet %5'ten azdır. Edoksaban efflux taşıyıcı P-glikoprotein (P-gp) için substrattır ancak organik anyon taşıyıcı polipeptid OATP1B1, organik anyon taşıyıcılar OAT1 veya OAT3 veya organik kation taşıyıcı OCT2 gibi uptake taşıyıcıları için substrat değildir. Aktif metaboliti OATP1B1 için substrattır.

Eliminasyon

Sağlıklı gönüllülerde toplam klerens yaklaşık 22 (\pm 3) L/saattir; bunun %50'si böbrek yoluyla atılır (11 L/saat). Uygulanan dozun yaklaşık %35'i böbrek yoluyla atılır. Geri kalan klerensten metabolizma ve biliyer/intestinal atılım sorumludur. Oral uygulama için $t_{1/2}$ değeri, 10-14 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Edoksaban sağlıklı gönüllülerde 15 mg ila 60 mg doz aralığında yaklaşık doza bağımlı bir farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

Geriyatrik hastalar

NVAF'de Faz 3 çalışmasının (ENGAGE AF-TIMI 48) popülasyon farmakokinetik analizinde, böbrek fonksiyonu ve vücut ağırlığı hesaba katıldıktan sonra, yaşın edoksaban farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan ek bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Cinsiyet

NVAF'de Faz 3 çalışmasının (ENGAGE AF-TIMI 48) popülasyon farmakokinetik analizinde, vücut ağırlığı hesaba katıldıktan sonra, cinsiyetin edoksaban farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan ek bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Etnik köken

ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasının popülasyon farmakokinetik analizinde Asyalı katılımcılar ile Asyalı olmayan katılımcıların pik ve toplam maruziyet değerleri benzer çıkmıştır.

Böbrek yetmezliği

Hafif (CrCL > 50 - 80 mL/dk), orta (CrCL 30 - 50 mL/ve) ve ciddi düzeyde (CrCL < 30 mL/dk ancak diyalize bağlı olmayan) böbrek yetmezliği olan katılımcılar için plazma EAA değerleri normal böbrek fonksiyonu olan katılımcılara kıyasla sırasıyla %32, %74 ve %72 oranında artmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolit profili değişmiştir ve daha yüksek miktarda aktif metabolit oluşmuştur. Böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak edoksaban plazma konsantrasyonu ile anti-FXa aktivitesi arasında doğrusal bir ilişki vardır.

Peritoneal diyalize giren ESRD'li hastaların toplam maruziyeti, sağlıklı hastalara kıyasla %93 oranında daha yüksektir.

Popülasyon PK modelleme maruziyetin, normal böbrek fonksiyonu olan hastalara kıyasla ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCL 15 - 29 mL/dk) yaklaşık iki katına çıktığını göstermiştir.

CrCL kategorisi ile Anti-FXa aktivitesi

Tablo 12'de her endikasyon için CrCL kategorisi ile edoksaban anti-Faktör Xa aktivitesi sunulmuştur.

Tablo 12: Kreatinin klerensi ile edoksaban anti-FXa aktivitesi

Edoksaban Dozu	CrCL (mL/dk)	Edoksaban Anti-FXa aktivitesi doz sonrası (IU/mL) ¹	Edoksaban Anti-FXa aktivitesi doz öncesi (IU/mL) ²
Medyan [%2.5 – 97.5 aralığı]			
İnme ve sistemik embolizmin önlenmesi: NVAF			
30 mg QD	≥ 30 ila ≤ 50	2.92 [0.33 – 5.88]	0.53 [0.11 – 2.06]
60 mg QD*	> 50 ila ≤ 70	4.52 [0.38 – 7.64]	0.83 [0.16 – 2.61]
	> 70 ila ≤ 90	4.12 [0.19 – 7.55]	0.68 [0.05 – 2.33]
	> 90 ila ≤ 110	3.82 [0.36 – 7.39]	0.60 [0.14 – 3.57]
	> 110 ila ≤ 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]
DVT tedavisi, PE tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE)			
30 mg QD	≥ 30 ila ≤ 50	2.21 [0.14 – 4.47]	0.22 [0.00 – 1.09]
60 mg QD*	> 50 ila ≤ 70	3.42 [0.19 – 6.13]	0.34 [0.00 – 3.10]
	> 70 ila ≤ 90	2.97 [0.24 – 5.82]	0.24 [0.00 – 1.77]
	> 90 ila ≤ 110	2.82 [0.14 – 5.31]	0.20 [0.00 – 2.52]
	> 110 ila ≤ 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]

* 60 kg ve altında vücut ağırlığı olan veya eşzamanlı spesifik P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri kullanan hastalar için 30 mg'a doz azaltılması

¹ C_{maks}'a eşdeğer doz sonrası (doz sonrası numuneleri, edoksaban uygulamasından sonra 1-3 saat içinde alınmıştır)

² C_{min}'e eşdeğer doz öncesi

Her ne kadar edoksaban tedavisi rutin takip gerektirmese de, antikoagülan etkisi kalibre kantitatif anti-Faktör Xa analizi ile tespit edilebilir, bu da doz aşımı veya acil ameliyat gibi klinik kararların verilmesi için edoksaban maruziyeti hakkında bilgi sahibi olunması gereken durumlarda yarar sağlar (Bkz. Bölüm 4.4.).

Hemodiyaliz

4 saatlik bir hemodiyaliz seansı toplam edoksaban maruziyetinde %9'dan daha düşük seviyede bir azalmaya yol açmıştır.

Karaciğer yetmezliği

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar, kendilerine denk sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında benzer farmakokinetik ve farmakodinamik bulgular sergilemiştir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda edoksaban ile yapılmış bir çalışma yoktur (Bkz. Bölüm 4.2.).

Vücut ağırlığı

NVAF'de ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasının popülasyon farmakokinetik analizinde medyan düşük vücut ağırlığı (55 kg) olan hastalarda C_{maks} ve EAA değerleri medyan yüksek vücut ağırlığı (84 kg) olan hastalara kıyasla sırasıyla %40 ve %13 oranında artmıştır. Faz 3 klinik çalışmalarında (hem NVAF hem de VTE endikasyonları) 60 kg ve altında vücut ağırlığı olan hastaların edoksaban dozu %50 oranında azaltılmıştır ve varfarine kıyasla benzer etkinlik ve daha az kanama gözlenmiştir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki(ler)

PT, INR, aPTT ve Anti-faktör Xa edoksaban konsantrasyonları ile doğrusal olarak ilişkilidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve fototoksisite ile ilgili konvansiyonel çalışmalar temelinde elde edilen klinik dışı veriler, insanlarda herhangi belirli bir tehlike olmadığını göstermektedir.

Üreme toksikolojisi

Edoksabanın, sıçanlarda ve tavşanlarda yüksek dozlarda yapılan uygulaması sonucu vajinal hemoraji gözlenmiştir ancak annenin üreme performansı üzerine bir etkisi olmamıştır.

Sıçanlarda, erkek veya dişi fertilitesi üzerine bir etkisi gözlenmemiştir.

Hayvan üreme çalışmalarında, mg/m^2 cinsinden toplam vücut yüzeyi alanına dayanarak 60 mg/günlük önerilen maksimum insan dozunun (MRHD) yaklaşık 65 katı olan 200 mg/kg dozaj uygulamasından sonra tavşanlarda safra kesesi varyasyonları insidansında artış gözlenmiştir. Sıçanlarda 300 mg/kg/gün dozda (MRHD'nin yaklaşık 49 katı) ve tavşanlarda 200 mg/kg/gün dozda (MRHD'nin yaklaşık 65 katı) post-implantasyon gebelik kayıplarında artış görülmüştür.

Laktasyon dönemindeki sıçanların anne sütünde edoksabana rastlanmıştır.

Çevresel Risk Değerlendirmesi (ERA)

Etkin madde edoksaban doğada kalıcıdır (imha talimatları için Bkz. Bölüm 6.6.).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mannitol (E421)

Prejelatinize nişasta

Krospovidon

Hidroksipropilselüloz

Magnezyum stearat (E470b)

Film kaplama:

Hipromelloz (E464)

Makrogol 8000

Titanyum dioksit (E171)

Talk

Karnuba mumu

Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

48 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Orijinal ambalajında ve 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 28 film kaplı tablet içeren PVC/Al folyo blister ambalajda.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Daiichi Sankyo İlaç Tic. Ltd. Şti.,

Kayışdağı Cd. Karamanoğlu Çiftliği Yolu,

N.47 Kar Plaza E.Blok K.3 34752 Ataşehir/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/822

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.11.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ