

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİXİANA® 60 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir film kaplı tablet 60 mg edoksabana eşdeğer 80,820 mg edoksaban tosilat içerir.

**Yardımcı maddeler:**

Yardımcı maddelerin tam listesi için bkz. Bölüm 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde “DSC L60” baskısı olan 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  $\leq 60$  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	$\leq 60$ kg	
P-gp İnhibitörleri	<i>Siklosporin, dronedaron, eritromisin, ketokonazol</i>	

#### Atlanan doz

Eğer bir doz atlanırsa, hasta LİXİANA®’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 LİXİANA®’ya geçiş ve LİXİANA®’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**

LİXİANA®’ya geçiş		
Hangi ilaçtan	Hangi ilaca	Öneriler
K Vitamini Antagonisti (VKA)	LİXİANA®	VKA tedavisini sonlandırın ve uluslararası normalize oran (INR) $\leq 2,5$ olduğunda LİXİANA® tedavisini başlatın.
VKA dışında diğer oral antikoagülanlar <ul style="list-style-type: none"> <li>• dabigatran</li> <li>• rivaroksaban</li> <li>• apiksaban</li> </ul>	LİXİANA®	Dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban tedavisini sonlandırın ve bir sonraki planlanmış dozlamada LİXİANA® tedavisini başlatın (bkz. Bölüm 5.1.).
Parenteral antikoagülanlar	LİXİANA®	Bu tıbbi ürünler eşzamanlı uygulanmamalıdır. Subkütan antikoagülanlar (örn.: LMWH, fondaparinux): Subkütan antikoagülan tedavisini sonlandırın ve bir sonraki planlanmış dozlamada LİXİANA® tedavisini başlatın.
		İntravenöz fraksiyone olmamış heparin (UFH): İnfüzyonu sonlandırılır ve 4 saat sonra LİXİANA® tedavisini başlatın.

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.</p> <p>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.</p> <p>INR≥2 olduğunda LİXİANA® tedavisini sonlandırın. Pek çok hastada (%85) LİXİANA® ile VKA'nın eşzamanlı kullanımı ile 14 gün içinde INR ≥ 2 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.</p> <p>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> <p><i>Parenteral seçenek:</i> LİXİANA® tedavisini sonlandırın ve bir sonraki planlanan LİXİANA® dozu zamanında parenteral bir antikoagülan ile VKA uygulayın. Kararlı bir INR ≥ 2 değeri elde edildiğinde, parenteral antikoagülan uygulamasını durdurun ve VKA ile tedaviye devam edin.</p>
LİXİANA®'dan geçiş		
Hangi ilaçtan	Hangi ilaca	Öneriler

LİXİANA®	VKA dışında diğer oral antikoagülanlar	LİXİANA® tedavisini sonlandırın ve bir sonraki planlanan LİXİANA® dozu zamanında VKA olmayan antikoagülan uygulamasını başlatın.
LİXİANA®	Parenteral antikoagülanlar	Bu ajanlar eşzamanlı uygulanmamalıdır. LİXİANA® ile tedaviyi sonlandırın ve bir sonraki planlanan LİXİANA® dozu zamanında parenteral antikoagülan uygulamasını başlatın.

### Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

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

Bütün halindeki tabletleri yutamayan hastalar için, LİXİANA tabletleri ezilip, su veya elma püresi ile karıştırılarak hemen oral yoldan alınabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Alternatif olarak, LİXİANA tabletleri ezilip, az miktarda su içinde süspansiyon edilerek hemen bir gastrik tüp yoluyla iletilebilir, ardından tüp su ile yıkanmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Ezilmiş LİXİANA tabletleri su ve elma püresinde 4 saate kadar stabildir.

### Özel popülasyonlara 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 gözlemlendiğinde 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:

- mikro mol/L cinsinden kreatinin için:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{yaş [yıl]}) \times \text{ağırlık [kg]} (\text{kadın ise } \times 0,85)}{\text{serum kreatinin [mikro mol/L]}}$$

- 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  $\geq 1,5$  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 güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiŐtir. Konu ile ilgili veri mevcut değildir.

**Geriyatrik popülasyon:**

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

**Vücut ağırlığı:**

Vücut ağırlığı  $\leq 60$  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.

**Kardiyoversiyon geçiren hastalar:**

LİXİANA® kardiyoversiyon gerektirebilecek hastalarda baŐlatılabilir veya devam ettirilebilir. Daha önce antikoagülanlarla tedavi edilmeyen hastalarda transözofageal ekokardiyogram (TEE) eŐliđinde kardiyoversiyon için, yeterli antikoagülasyon sağlamak amacıyla kardiyoversiyondan en az **2 saat** önce LİXİANA® tedavisine baŐlanmalıdır (bkz. Bölüm 5.1 ve

5.2). Kardiyoversiyon, işlem günü LİXİANA® dozundan sonra 12 saatten geç olmayacak şekilde gerçekleştirilmelidir.

**Kardiyoversiyon geçiren tüm hastalar için:** Kardiyoversiyon öncesinde hastanın LİXİANA®'yı reçete edildiği şekilde aldığı teyit edilmelidir. Kardiyoversiyon uygulanan hastalarda tedaviye başlama ve tedavi süresine ilişkin kararlar, kardiyoversiyon uygulanmış hastalarda antikoagülan tedavisi için belirlenmiş kılavuzlara uygun olmalıdır.

#### 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.) (bkz. Bölüm 4.2.) 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

Etkililik 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.).

#### Yaşlı hastalar

Potansiyel olarak yüksek kanama riskinden dolayı LİXİANA®'nın yaşlı hastalarda ASA (asetilsalisilik asit) 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 (ENGAGE AF-TIMI 48, E314 ve ETNA-AF 'den gelen ilave veriler için 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 x NÜS) veya total bilirubin  $\geq$  1,5 x 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 antikoagulan uygulaması ile daha sonrasında günde bir kere oral LIXIANA® uygulamasına geçilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2.).

Hemostazı etkileyen diğer tıbbi ürünler ile etkileşimHemostazı etkileyen diğer tıbbi ürünler ile eşzamanlı kullanımı kanama riskini arttırabilir. Bu ilaçlara asetilsalisilik asit (ASA), P2Y12 platelet inhibitörleri, diğer antitrombotik ajanlar, fibrinolitik terapi, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRIler) veya serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRIler) 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 güvenliliği ve etkililiği bilinmediğinden fraksiyone olmamış heparine alternatif olarak LIXIANA® önerilmemektedir.

#### Aktif kanserli hastalar

Aktif kanserli hastalarda VTE tedavisi ve/veya önlenmesinde edoksabanın etkililiği ve güvenliliği henüz tespit edilmemiştir.

#### Antifosfolipid sendromlu hastalar

Antifosfolipid sendromu tanısı ve tromboz öyküsü bulunan hastalarda, edoksaban dahil olmak üzere direkt etkili oral antikoagulan (DOAK) kullanımı önerilmez. Özellikle üçlü pozitif (lupus antikoagulan, antikardiyopilin antikorları ve anti-beta 2-glikoprotein I antikorları) hastalarda, DOAK tedavisi, Kvitamini antagonisti tedavisine kıyasla, daha yüksek oranda rekürren trombotik olaylarla ilişkili olabilir.

#### Laboratuvar koagülasyon parametreleri

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

Edoksaban, Faktör Xa (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 antikoagulan etkisinin takip edilmesinde kullanışlı değildir.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Edoksaban büyük çoğunlukla üst gastrointestinal (GI) kanaldan emilir. Bu yüzden gastrik boşaltımı ve barsak motilitesini arttıran ilaçlar veya hastalık koşullarının edoksabanın dissolüsyon ve absorpsiyonunu azaltma olasılığı bulunmaktadır.



### P-gp inhibitörleri

Edoksaban, efflux taşıyıcı P-gp için bir substrattır. Farmakokinetik (PK) çalışmalarda edoksabanın P-gp inhibitörleri (örnek; 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 bir kez 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 LIXIANA® 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<sub>maks</sub> 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<sub>maks</sub> 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<sub>maks</sub> 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<sub>maks</sub> değerleri sırasıyla %87 ve %89 oranında artmıştır.

Aşağıda verilen P-gp inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı sırasında LIXIANA® 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<sub>maks</sub> 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<sub>maks</sub> 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<sub>maks</sub> değeri ise %66 oranında artmıştır. Bu bulgular klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. NVAf'de ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasında güvenilirlik ve etkililik 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

uygulamasında 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, NSAİİler ve SSRIler/SNRIler

*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  $\leq 100$  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 ( $\leq 100$  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 ( $\leq 100$  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.

*SSRI'ler/SNRI'ler:* Diğer antikoagülanlarda olduğu gibi, trombositler üzerindeki bildirilen etkileri nedeniyle SSRI'ler veya SNRI'ler ile eşzamanlı kullanım durumunda hastaların artan kanama riski altında olma olasılığı bulunabilir (bkz. Bölüm 4.4.).

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**

İlaç etkileşimlerini araştırmak için özel popülasyonlarda yapılmış klinik araştırma bulunmamaktadır.

## **Pediyatrik popülasyon:**

İlaç etkileşimlerini araştırmak için pediyatrik popülasyonlarda yapılmış herhangi bir klinik araştırma bulunmamaktadır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

### **Gebelik kategorisi: C**

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların edoksaban tedavisi sırasında gebe kalmaktan kaçınılmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Edoksabanın gebe kadınlardaki güvenliliği ve etkililiğine 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 güvenliliği ve etkililiğine 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/teviden 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 güvenliliği 21.105 NVAF hastasının (ENGAGE AF-TIMI 48 çalışması) ve 8.292 VTE hastasının (DVT ve PE) (Hokusai-VTE çalışması) iki adet Faz 3 çalışması ile araştırılmıştır.

Edoksaban tedavisi ile ilişkili olarak en sık bildirilen advers reaksiyonlar epistaksis (%7,7), hematüri (%6,9) ve anemidir (%5,3).

Kanama herhangi bir bölgede oluşabilir ve ciddi ve hatta fatal olabilir (bkz. Bölüm 4.4.).

### **Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi**

Tablo 3'te her iki endikasyon için kombine edilmiş olan, iki pivot Faz 3 çalışmasına katılmış olan VTE ve NVAF hastalardaki ve pazarlama sonrası süreçte tanımlanan 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**

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Sıklık</b>
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	
Anemi	Yaygın
Trombositopeni	Yaygın olmayan
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	
Hipersensitivite	Yaygın olmayan
Anafilaktik reaksiyon	Seyrek
Alerjik ödem	Seyrek
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
Sersemlik	Yaygın
Baş ağrısı	Yaygın
İntrakraniyal hemoraji (ICH)	Yaygın olmayan
Subaraknoid hemoraji	Seyrek
<b>Göz hastalıkları</b>	
Konjunktival/skleral hemoraji	Yaygın olmayan
İntraoküler hemoraji	Yaygın olmayan
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	
Perikardiyal hemoraji	Seyrek
<b>Vasküler hastalıklar</b>	
Diğer hemoraji	Yaygın olmayan
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	
Epistaksis	Yaygın
Hemoptizi	Yaygın olmayan
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	
Karın ağrısı	Yaygın
Alt GI hemoraji	Yaygın
Üst GI hemoraji	Yaygın
Oral/Farenjeal hemoraji	Yaygın
Mide bulantısı	Yaygın
Retroperitoneal hemoraji	Seyrek
<b>Hepatobilyer hastalıklar</b>	
Kan bilirubinde artış	Yaygın
Gamaglutamiltransferazda artış	Yaygın
Kan alkalın fosfatazda artış	Yaygın olmayan
Transaminazda artış	Yaygın olmayan
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	
Kütanöz yumuşak doku hemorajisi	Yaygın
Kızarıklık	Yaygın

Prurit	Yaygın
Ürtiker	Yaygın olmayan
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	
İntramusküler hemoraji (kompartman sendromu olmadan)	Seyrek
İntraartiküler hemoraji	Seyrek
<b>Böbrek ve idrar yolları hastalıkları</b>	
Makroskopik hematüri/üretal hemoraji	Yaygın
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>	
Vajinal hemoraji <sup>1</sup>	Yaygın
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	
Ponksiyon yerinde kanama	Yaygın
Kendini hasta hissetme	Yaygın
<b>Araştırmalar</b>	
Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Yaygın
<b>Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar</b>	
Operasyon bölgesi hemorajisi	Yaygın olmayan
Subdural hemoraji	Seyrek
Prosedüral hemoraji	Seyrek

<sup>1</sup> Bildirim oranları klinik çalışmalardaki kadın popülasyonuna dayanmaktadır. Vajinal kanama 50 yaşın altındaki kadınlarda yaygın olarak bildirilirken bu olgu 50 yaş üzeri kadınlarda yaygın değildir.

#### Seçili advers reaksiyonların açıklanması

##### *Hemorajik anemi*

Farmakolojik etki modundan dolayı, LİXİANA® kullanımı herhangi bir doku veya organdan kaynaklanan artmış gizli veya aşırı kanama riski ile ilişkilendirilebilir ve bunlar posthemorajik 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). 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 hemogloblin/hematokrit laboratuvar testleri fayda sağlar.

Kanama 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). 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 (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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. Gerektiğinde 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 LIXIANA®'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: Antitrombotik ajanlar, direkt faktor Xa inhibitörleri

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 trombus 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 etkililik 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 etkililik ve güvenliliğinin kanıtlanması için tasarlanmıştır.

ENGAGE AF-TIMI 48 pivot çalışmasında (bir olaya bağlı, Faz 3, çok merkezli, randomize, çift kör çift model paralel grup çalışması), ortalama konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon,  $\geq 75$  yaş, diabetes mellitus ve inme olan (CHADS2) skoru 2,8 olan 21.105 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 ( $\leq 60$  kg) veya eşzamanlı spesifik P-gp inhibitörleri kullanımı (verapamil, kinidin, dronedaron).

Primer etkililik sonlanım noktası inme ve SEE bileşimidir. Sekonder etkililik 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 15,84'tür; 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 2-3) %68,4'tür.

Temel etkililik 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 etkililik 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)
<b>İlk İnme/SEE<sup>a</sup></b>		
n	182	232
Olay Oranı (%/yr) <sup>b</sup>	1,18	1,5
HR (%97,5 CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
eşdeğerlik için p-değeri <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>İlk İskemik İnme</b>		
n	135	144
Olay Oranı (%/yr) <sup>b</sup>	0,87	0,93
HR (%95 CI)	0,94 (0,75; 1,19)	
<b>İlk Hemorajik İnme</b>		
n	40	76
Olay Oranı (%/yr) <sup>b</sup>	0,26	0,49
HR (%95 CI)	0,53 (0,36; 0,78)	
<b>İlk SEE</b>		
n (%/yr) <sup>a</sup>	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (%95 CI)	0,62 (0,26; 1,5)	

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.

<sup>a</sup> Bir katılımcı birden çok sırada temsil edilebilir.

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

<sup>c</sup> 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 %1,8) 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 etkililik sonuçları (gerekli yerlerde doz azaltımı ile birlikte) çalışmada incelenen genel popülasyon için elde edilen primer etkililik 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 – 0,8 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 NVAF hastalarındaki 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)	
$\geq 30$ ila $\leq 50$	1.302	63	1,89	1.305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
$> 50$ ila $\leq 70$	2.093	85	1,51	2.106	95	1,7	0,88 (0,66; 1,18)
$> 70$ ila $\leq 90$	1.661	45	0,99	1.703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
$> 90$ ila $\leq 110$	927	27	1,08	960	26	0,98	1,1 (0,64; 1,89)
$> 110$ ila $\leq 130$	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
$> 130$	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Kısaltmalar: CrCl = Kreatinin klerensi N = katılımcı sayısı; mITT popülasyonu tüm çalışma süresi; n = altgruptaki hasta sayısı HR = Varfarine karşı tehlike oranı; CI = Güven aralığı

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

Böbrek fonksiyonu altgrupları arasında sekonder etkililik 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 %1,8 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) ve inme, SEE ile tüm nedenlere bağlı mortalite için 0,9'dur (0,8; 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; 1,4)].

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 etkililik kardiyovasküler mortalite (edoksabana karşı varfarin): CrCL 30 ila  $\leq$  50 mL/dk [HR (%95 CI): 0,8 (0,65; 0,99)]; CrCL > 50 ila < 80 mL/dk [HR (%95 CI): 0,75 (0,62; 0,9)]; CrCL  $\geq$  80 mL/dk [HR (%95 CI): 1,16 (0,92; 1,46)].

Primer güvenilirlik sonlanım noktası majör kanama idi.

Majör kanama (sırasıyla yılda %3,43 ve %2,75) [HR (%95 CI): 0,8 (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 kanamadaki 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 kanamadaki 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**

	<b>Edoksaban 60 mg (30 mg doz azaltma) (N = 7.012)</b>	<b>Varfarin (N = 7.012)</b>
<b>Majör Kanama</b>		
n	418	524
Vaka oranı (%/yr) <sup>a</sup>	2,75	3,43
HR (%95 CI)	0,8 (0,71; 0,91)	
p-değeri	0,0009	
<b>ICH<sup>b</sup></b>		
n	61	132
Vaka oranı (%/yr) <sup>a</sup>	0,39	0,85
HR (%95 CI)	0,47 (0,34; 0,63)	
<b>Fatal Kanama</b>		
n	32	59
Vaka oranı (%/yr) <sup>a</sup>	0,21	0,38
HR (%95 CI)	0,55 (0,36; 0,84)	
<b>CRNM Kanama</b>		
n	1.214	1.396
Vaka oranı (%/yr) <sup>a</sup>	8,67	10,15
HR (%95 CI)	0,86 (0,8; 0,93)	
<b>Doğrulanmış herhangi bir kanama<sup>c</sup></b>		
n	1.865	2.114
Vaka oranı (%/yr) <sup>a</sup>	14,15	16,4

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.

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

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 'Herhangi Onaylanmış Kanama' karar veren kişinin klinik açıdan açık olarak tanımladıklarını içerir.

Not: Bir katılımcıda, eğer ki o kategorilere dair herhangi bir olgu gözlemleniyse, 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 Güvenlilik Analizi<sup>a</sup>**

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; 1,1)
> 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	1,7	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 Güvenlilik Analizi<sup>a</sup>**

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	0,5	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	--*

**Tablo 9: Kreatinin klerensi kategorisine göre ENGAGE AF-TIMI 48 Çalışmasındaki İntrakraniyal Kanama Vakası Sayısı, İdame Tedavisi Güvenlilik Analizi<sup>a</sup>**

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	1,4	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 ila ≤ 70	2.093	19	0,42	2.106	51	1,1	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 ila ≤ 90	1.661	17	0,44	1.703	35	0,89	0,5 (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	0,1	--*

Kısaltmalar: N = katılımcı sayısı; mITT popülasyonu tüm çalışma süresi; n = altgruptaki hasta sayısı; HR = Varfarine karşı tehlike oranı; CI = Güven aralığı

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

<sup>a</sup> 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 (0,5; 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 etkililiği ve güvenliliğini göstermek üzere dizayn edilmiştir.

Merkezi Hokusai-VTE çalışmasında 8.292 adet katılımcı ilk olarak heparin tedavisinin ardından (enoksaparin veya fraksiyone olmamış heparin) günde bir kere 60 mg edoksaban veya karşılaştırmacı tedavi için randomize edilmiştir. Karşılaştırmacı tedavi kolunda katılımcılar ilk olarak hedef INR değeri 2 ila 3'e 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), %3,8'i Siyah, %5,3 ise diğer ırk olarak kategorize edilmiştir.

Tedavi süresi 3.727 (%91,4) varfarin katılımcısına karşı 3.718 (%91,3) edoksaban katılımcısı için en az 3 ay; 3.491 (%85,6) varfarin katılımcısına karşı 3.495 (%86,1) edoksaban katılımcısı için en az 6 ay ve 1.659 (%40,4) varfarin katılımcısına karşı 1.643 (%40,5) edoksaban katılımcısı için en az 12 aydır.

Primer etkililik 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 etkililik 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 alışmasında (Tablo 10) edoksabanın primer etkililik sonlanım noktası için en az varfarin kadar etkili olduğu görülmüştür; tekrarlayan VTE edoksaban grubunda 4.118 katılımcıdan 130'unda (%3,2) görülürken varfarin grubunda 4.122 katılımcıdan 146'sında (%3,5) deneyimlenmiştir [HR (%95 CI): 0,89 (0,7; 1,13); eşdeğerlik için p < 0,0001]. Varfarin grubunda medyan TTR (terapötik aralıktaki süre, INR 2-3) %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 (0,5; 1,06)].

**Tablo 10: Hokusai-VTE alışmasının Etkililik Sonuçları - mITT popülasyonu, genel çalışma dönemi**

Primer sonlanım noktası <sup>a</sup>	Edoksaban 60 mg (30 mg doz azaltma) (N = 4.118)	Varfarin (N = 4.122)	Edoksabana karşı Varfarin HR (%95 CI) <sup>b</sup> p-değerliği <sup>c</sup>
Semptomatik tekrarlayan VTE'li tüm katılımcılar <sup>c</sup> , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,7; 1,13) p-değerliği < 0,0001 (eşdeğerlik)
DVT'li veya DVT'siz PE	73 (1,8)	83 (2)	
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.

<sup>a</sup> Primer etkililik sonlanım noktası karar verilmiş semptomatik tekrarlayan VTE'dir (örn.; DVT, fatal olmayan PE ve fatal PE'nin sonlanım noktası kompoziti).

<sup>b</sup> 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 (0,7; 1,1)].

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  $\geq 500$  pg/mL NT-proBNP ile PE olarak tanımlanmış edoksaban ve varfarin grubu katılımcı sayısı sırasıyla 447 (%30,6) ve 483'tür (%32,2). Primer etkililik sonucu gözlenen edoksaban ve varfarin grubu katılımcı sayısı sırasıyla 14 (%3,1) ve 30'dur (%6,2) [HR (%95 CI): 0,5 (0,26; 0,94)].

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

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<sup>a</sup>**

	<b>Edoksaban 60 mg (30 mg doz azaltma) (N = 4.118)</b>	<b>Varfarin (N = 4.122)</b>
<b>Klinik Olarak Anlamlı Kanama (Majör ve CRNM)<sup>b</sup>, n (%)</b>		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (%95 CI)	0,81 (0,71; 0,94)	
p-değeri	0,004 (üstünlük için)	
<b>Majör Kanama n (%)</b>		
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)
<b>CRNM Kanama</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (%95 CI)	0,80 (0,68; 0,93)	
<b>Tüm Kanama</b>		
n	895 (21,7)	1,056 (25,6)
HR (%95 CI)	0,82 (0,75; 0,9)	

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

<sup>a</sup> İdame Tedavisi Dönemi: Çalışma ilacının ilk dozundan son dozu artı 3 güne kadar geçen süre.

<sup>b</sup> Primer Güvenlilik 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'dir (0,85; 1,18).

*Yüksek CrCl (CrCl > 100 mL/dk) değeri olan NVAF hastalarında inme ve sistemik embolizmden korunma*

Cockcroft-Gault formülü ile ölçülmüş yüksek CrCl (CrCl > 100 mL/dk) değeri olan 607 NVAF hastasında günde bir kez 75 mg'a karşı günde bir kez 60 mg edoksaban rejiminin PK/PD'sini değerlendirmeyi amaçlayan, özel randomize, çift-kör çalışma (E314) yapılmıştır. Birincil PK/PD sonlanım noktasına ilaveten, çalışma 12 aylık bir tedavi periyodunun üzerinde inme ve kanamanın klinik sonlanım noktalarının araştırılmasını da kapsamaktadır.

Yüksek CrCL alt grubunda (> 100 mL/dk) 75 mg QD'lik bir edoksaban dozu, öngörüldüğü üzere 60 mg QD'lik bir edoksaban dozuna kıyasla maruziyette ~% 25'lik bir artış sağlamıştır.

İnme / geçici iskemik atak (TIA) / sistemik embolik olay (SEE) etkililik olaylarının karşılaştırılmış bileşik sonlanım noktasını yaşayan gönüllü sayısı sınırlıydı ve edoksaban 60 mg grubunda (% 0,7; % 95 CI: %0,1 ila %2,4) 2 inme olayı ile edoksaban 75 mg grubunda (% 1; % 95 CI: %0,2 ila %2,9) 3 inme olayı gözlenmiştir.

Karşılaştırılmış majör kanama olayları, edoksaban 75 mg grubundaki 3 (%1; % 95 CI: %0,2 ila %2,9) gönüllü ile karşılaştırıldığında, edoksaban 60 mg grubundaki 2 (%0,7; % 95 CI: %0,1 ila %2,4) gönüllüde meydana geldi. 60 mg edoksaban grubundaki 2 majör kanamadan biri kritik bir alan / organdaydı (intraoküler) ve diğer majör kanama bir kas içi kanama idi. 75 mg edoksaban grubundaki 3 majör kanamadan ikisi kritik bir alan / organda meydana geldi (intraserebral / 1 ölümcül sonuç) ve biri bir üst gastrointestinal (GI) kanama idi (yaşamı tehdit edici). Ayrıca edoksaban 60 mg grubunda 9 (%3) klinik olarak anlamlı majör olmayan (CRNM) kanama ve 75 mg edoksaban grubunda 7 (%2,3) CRNM kanaması vardı.

E314 klinik çalışmasına ek olarak, prospektif, çok uluslu, çok merkezli, ruhsat sonrası, gözlemsel bir çalışma (ETNA-AF) 10 Avrupa ülkesinde gerçekleştirildi ve 13.980 gönüllü dahil edildi. Bu popülasyon içinde 1.826 kişi CrCl> 100 ml / dk'ya sahipti ve Kısa Ürün

Bilgisi'nde belirtilen dozlama kriterlerine göre 60 mg edoksaban aldı. İskemik inme veya sistemik emboli kompozitinin yıllık oranları %0,39 / y ve majör kanama olayları %0,73 / y olarak meydana geldi.

ENGAGE AF, E314 ve ETNA-AF'den alınan verilerin toplamı göz önüne alındığında, NVAF ve 60 mg edoksaban ile tedavi edilen yüksek CrCl'li hastaların yıllık iskemik inme / sistemik emboli oranının  $\leq$ %1 olması beklenir. Yüksek CrCl ( $> 100$  mL / dk) olan NVAF hastalarında dozun 60 mg'ın üzerine çıkarılmasının inmeye karşı daha fazla koruma sağlaması beklenmez ve artan yan etkilerle ilişkilendirilebilir. Bu nedenle, bireysel tromboembolik risk ve kanama riskinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra bu hastalarda günde bir kez 60 mg edoksaban tedavisi önerilir (bkz. Bölüm 4.4.).

#### *Kardiyoversiyon geçiren hastalar*

Günde tek doz edoksaban 60 mg ile enoksaparin/varfarini (INR terapötik aralık olan 2-3 arasında tutulacak şekilde) karşılaştırmak üzere kardiyoversiyon için NVAF planlanmış randomize edilmiş 2.199 katılımcının (daha önce oral antikoagülan tedavisi almış ve almamış) dahil olduğu çok merkezli, prospektif, randomize, kör sonlanım noktası değerlendirmeli açık etiketli bir çalışma (ENSURE-AF) gerçekleştirildi. Varfarin üzerindeki ortalama TTR % 70,8 idi. Toplam 2.149 kişi edoksaban (N=1.067) veya enoksaparin/varfarin (N=1.082) ile tedavi edildi. Edoksaban tedavi grubundakiler, aşağıdaki klinik faktörlerden biri veya daha fazlası mevcutsa günde bir kez 30 mg aldı: Orta derecede böbrek yetmezliği (CrCl 30 - 50 mL / dk), düşük vücut ağırlığı ( $\leq 60$  kg) veya spesifik P-gp inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı. Edoksaban ve varfarin gruplarındaki katılımcıların çoğuna kardiyoversiyon uygulandı (sırasıyla %83,7 ve %78,9) veya spontan döndü (sırasıyla %6,6 ve %8,6). TEE rehberliğinde (başladıktan sonraki 3 gün içinde) veya konvansiyonel kardiyoversiyon (tedaviden en az 21 gün önce) uygulandı. Katılımcılar kardiyoversiyon sonrası 28 gün süreyle tedavi altında tutuldu.

Primer etkililik sonucu tüm inme, SEE, MI ve KV mortalitenin bir bileşiminden oluşuyordu. Edoksaban grubundaki (N = 1.095) katılımcılarda toplam 5 (%0,5, %95 CI %0,15 -%1,06) ve varfarin grubundakilerde (N = 1.104) 11 (%1, %95 CI %0,5 -%1,78) olay meydana geldi; olasılık oranı (OR) 0,46 (%95 CI 0,12 - 1,43); ITT analizi, toplam çalışma süresini ortalama 66 gün olarak belirledi.

Primer güvenilirlik sonucu majör ve CRNM kanamanın bir bileşimiydi. Edoksaban (N = 1.067) grubundaki katılımcılarda toplam (%1,5, %95 CI %0,86 -%2,42) 16 olay ve varfarin grubundakilerde (N = 1.082) (%1, %95 CI %0,51 -%1,81) 11 olay meydana geldi. OR 1,48 (%95 CI 0,64 - 3,55) güvenilirlik analizi tedavi altındaki periyotta yapıldı.

Bu çalışma, kardiyoversiyon ortamında iki tedavi grubunda majör ve CRNM kanama ve tromboembolizm oranlarının düşük olduğunu göstermiştir.

#### *Pediyatrik popülasyon*

Avrupa İlaç Kurumu (EMA), arteriyel trombozun önlenmesi, tromboembolizmin tedavisi ve tromboembolizmin önlenmesine yönelik edoksaban ile pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).



## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel 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 ya da daha yüksek pH değerlerinde zayıf çözünürlüğe sahiptir. Proton pompası inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımının edoksaban maruziyeti üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.

30 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada, tabletlerin ezilip elma püresinde karıştırılarak oral yoldan uygulanan veya suda süspanse edilip nazogastrik tüp yolu ile uygulanan 60 mg edoksabanın ortalama EAA ve Cmax değerleri, bütün tablet ile biyoeşdeğerdir. Edoksabanın öngörülebilir, dozla orantılı farmakokinetik profili dikkate alındığında, bu çalışmadan elde edilen biyoyararlanım bulgularının daha düşük edoksaban dozları için de geçerli olma ihtimali bulunmaktadır.

#### 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 katyon taşıyıcı OCT2 gibi uptake taşıyıcıları için substrat değildir. Aktif metaboliti OATP1B1 için substrattır.

#### Eliminasyon

Sağlıklı gönüllülerde toplam klerens yaklaşık 22 (+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<sub>1/2</sub> değer, 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

#### 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.

## 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.

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) <sup>1</sup>	Edoksaban Anti-FXa aktivitesi doz öncesi (IU/mL) <sup>2</sup>
Medyan [%2,5 – 97,5 aralığı]			
İnme ve sistemik embolizmin önlenmesi: NVAf			
30 mg günde bir kez	≥ 30 ila ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg günde bir kez*	> 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]	0,6 [0,14 – 3,57]
	> 110 ila ≤ 130	3,16 [0,28 – 6,71]	0,41 [0,15 – 1,51]
	> 130	2,76 [0,12 – 6,1]	0,45 [0 – 3,1]
DVT tedavisi, PE tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE)			
30 mg günde bir kez	≥ 30 ila ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0 – 1,09]
60 mg günde bir kez*	> 50 ila ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0 – 3,1]
	> 70 ila ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0 – 1,77]
	> 90 ila ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,2 [0 – 2,52]
	> 110 ila ≤ 130	2,64 [0,13 – 5,57]	0,17 [0 – 1,86]
	> 130	2,39 [0,10 – 4,92]	0,13 [0 – 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

<sup>1</sup> C<sub>maks</sub>'a eşdeğer doz sonrası (doz sonrası numuneleri, edoksaban uygulamasından sonra 1-3 saat içinde alınmıştır)

<sup>2</sup> C<sub>min</sub>'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.).

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.).

#### 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 anlamlı 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 karşılaştırılabilir çıkmıştır.

#### Vücut ağırlığı

NVAF'de ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasının popülasyon farmakokinetik analizinde medyan düşük vücut ağırlığı (55 kg) olan hastalarda C<sub>maks</sub> 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 etkililik 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<sup>2</sup> 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 mısır nişastası

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**

60 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Orijinal ambalajında ve 30°C 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.,

Ünalın Mahallesi, Libadiye Cad. Emaar Square Sit.

F Blok Apt. No: 82 F/57 Üsküdar / İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

2016/822

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 24.11.2016

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**