

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cagluen 15 mg comprimate filmate

Cagluen 30 mg comprimate filmate

Cagluen 60 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Cagluen 15 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 15 mg conține edoxaban 15 mg (sub formă de tosilat monohidrat).

Cagluen 30 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 30 mg conține edoxaban 30 mg (sub formă de tosilat monohidrat).

Cagluen 60 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 60 mg conține edoxaban 60 mg (sub formă de tosilat monohidrat).

Excipienți cu efect cunoscut:

Glucoză monohidrat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Cagluen 15 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate rotunde, de culoare portocalie, gravate cu „15” pe o față și netede pe cealaltă față, cu diametrul de 6,6 mm ± 5%.

Cagluen 30 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate rotunde, de culoare roz, gravate cu „30” pe o față și netede pe cealaltă față, cu diametrul de 8,4 mm ± 5%.

Cagluen 60 mg comprimate filmate:

Comprimate filmate rotunde, de culoare galbenă, gravate cu „60” pe o față și netede pe cealaltă față, cu diametrul de 10,4 mm ± 5%.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cagluen este indicat în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiență

cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥ 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente.

Cagluen este indicat în tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea TVP și EP recurente la adulți (vezi pct. 4.4 pentru pacienți cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice

Doza recomandată este de edoxaban 60 mg o dată pe zi.

Tratamentul cu edoxaban la pacienții cu FANV trebuie continuat pe termen îndelungat.

Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente (TEV)

Doza recomandată este de edoxaban 60 mg o dată pe zi, după administrarea inițială de anticoagulante parenterale timp de cel puțin 5 zile (vezi pct. 5.1). Edoxabanul și anticoagulantul parenteral inițial nu trebuie administrate concomitent.

Durata tratamentului pentru TVP și EP (tromboembolism venos (TEV)) și pentru prevenirea TEV recurent trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic (vezi pct. 4.4). O durată scurtă a tratamentului (de cel puțin 3 luni) trebuie să se bazeze pe factorii de risc tranzitorii (de exemplu intervenție chirurgicală recentă, traumatism, imobilizare), iar duratele mai prelungite trebuie să se bazeze pe factorii de risc permanenți sau pe caracterul idiopatic al TVP sau EP.

Pentru FANV și TEV, doza recomandată este de edoxaban 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici:

- Insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei (ClCr) 15 – 50 ml/minut)
- Greutate corporală scăzută ≤ 60 kg
- Utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P (gp P): ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol.

Tabelul 1: Rezumatul dozelor în cazul FANV și TEV (TVP și EP)

| Ghid rezumativ privind administrarea dozelor | | |
|---|---|-----------------------------|
| Doza recomandată | | edoxaban 60 mg o dată pe zi |
| Doze recomandate pentru pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: | | |
| Insuficiență renală | <i>Moderată sau severă (ClCr 15 – 50 ml/minut)</i> | edoxaban 30 mg o dată pe zi |
| Greutate corporală scăzută | ≤ 60 kg | |
| Inhibitori ai gp P | <i>Ciclosporină, dronedaronă, eritromicină, ketoconazol</i> | |

Omiterea administrării unei doze

Dacă o doză de edoxaban este omisă, aceasta trebuie administrată imediat, iar apoi trebuie să se continue în ziua următoare cu schema de administrare de o dată pe zi, conform recomandărilor. Pacientul nu trebuie să utilizeze dublul dozei prescrise în aceeași zi pentru a compensa o doză omisă.

Comutarea la și de la edoxaban

Tratamentul anticoagulant continuu este important la pacienții cu FANV și TEV. Pot exista situații care să justifice o modificare a tratamentului anticoagulant (Tabelul 2).

Tabelul 2: Comutarea tratamentului anticoagulant în FANV și TEV (TVP și EP)

| Comutarea la edoxaban | | |
|---|-----------|--|
| De la | La | Recomandare |
| Antagonist al vitaminei K (AVK) | Edoxaban | Se întrerupe AVK și se începe administrarea edoxabanului atunci când raportul internațional normalizat (INR) este $\leq 2,5$. |
| Anticoagulante orale, altele decât AVK • dabigatran • rivaroxaban • apixaban | Edoxaban | Se întrerupe administrarea dabigatran, rivaroxaban sau apixaban și se începe administrarea edoxabanului în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de anticoagulant oral (vezi pct. 5.1). |
| Anticoagulante parenterale | Edoxaban | Aceste medicamente nu trebuie administrate simultan. Anticoagulant subcutanat (cum sunt: heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), fondaparină): Se întrerupe anticoagulantul subcutanat și se începe edoxabanul în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de anticoagulant subcutanat. |
| | | Heparină nefracționată (HNF) intravenoasă: Se întrerupe perfuzia și se începe edoxaban după 4 ore. |
| Comutarea de la edoxaban | | |
| De la | La | Recomandare |
| Edoxaban | AVK | <p>Există potențialul de anticoagulare inadecvată în timpul tranziției de la edoxaban la AVK. În timpul oricărei tranziții la un anticoagulant alternativ, trebuie să se asigure anticoagularea adecvată continuă.</p> <p><i>Opțiunea orală:</i> Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent o doză de 60 mg, se administrează o doză de edoxaban de 30 mg o dată pe zi, împreună cu o doză corespunzătoare de AVK.</p> <p>Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent o doză de 30 mg (pentru unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: insuficiență renală moderată până la severă (CICr 15 - 50 ml/minut), greutate corporală scăzută sau utilizarea împreună cu anumiți inhibitori ai gp P), se administrează o doză de edoxaban de 15 mg o dată pe zi, împreună cu o doză corespunzătoare de AVK.</p> <p>Pacienților nu trebuie să li se administreze o doză de încărcare de AVK pentru atingerea rapidă a unei valori stabile a INR cuprinse între 2 și 3. Se recomandă a se avea în vedere doza de întreținere de AVK și dacă pacientului i s-a administrat anterior AVK sau utilizarea algoritmului de tratament valabil pe bază de AVK în funcție de valoarea INR, în conformitate cu practica locală.</p> |

| | | |
|----------|--|---|
| | | <p>După atingerea unei valori a $INR \geq 2,0$, administrarea edoxabanului trebuie întreruptă. Majoritatea pacienților (85%) trebuie să poată atinge o valoare $INR \geq 2,0$ în decurs de 14 zile de administrare concomitentă de edoxaban și AVK. După 14 zile, se recomandă întreruperea administrării edoxabanului și titrarea în continuare a dozei de AVK pentru a atinge o valoare INR între 2 și 3.</p> <p>Se recomandă ca, în primele 14 zile de tratament concomitent, INR să fie măsurat de cel puțin 3 ori, imediat înaintea administrării dozei zilnice de edoxaban, pentru a reduce la minimum influența edoxabanului asupra măsurătorilor INR. Administrarea concomitentă de edoxaban și AVK poate crește valoarea INR după administrarea dozei de edoxaban cu până la 46%.</p> <p>Opțiunea parenterală: Se întrerupe edoxabanul și se administrează anticoagulantul parenteral și AVK în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de edoxaban. După atingerea unei valori stabile a $INR \geq 2,0$, trebuie să se întrerupă anticoagulantul parenteral și să se continue AVK.</p> |
| Edoxaban | Anticoagulante orale, altele decât AVK | Se întrerupe administrarea edoxabanului și se începe tratamentul cu anticoagulant (altul decât AVK) în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de edoxaban. |
| Edoxaban | Anticoagulante parenterale | Aceste medicamente nu trebuie administrate simultan. Se întrerupe administrarea edoxabanului și se începe tratamentul cu anticoagulantul parenteral în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de edoxaban. |

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară scăderea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Funcția renală trebuie evaluată în cazul tuturor pacienților, prin calcularea $ClCr$ înainte de inițierea tratamentului cu edoxaban, pentru a exclude pacienții cu boală renală în stadiu terminal (adică, $ClCr < 15$ ml/minut), pentru a utiliza doza corectă de edoxaban la pacienții cu $ClCr 15 - 50$ ml/minut (30 mg o dată pe zi), la pacienții cu $ClCr > 50 - 80$ ml/minut (60 mg o dată pe zi), precum și pentru a decide asupra utilizării edoxabanului la pacienți cu valori crescute ale clearance-ului creatininei (vezi pct. 4.4).

De asemenea, funcția renală trebuie evaluată atunci când se suspectează o modificare a funcției renale în timpul tratamentului (de exemplu, hipovolemie, deshidratare, precum și în cazul utilizării concomitente a anumitor medicamente).

Metoda utilizată pentru a estima funcția renală ($ClCr$ în ml/minut) în timpul dezvoltării clinice a edoxabanului a fost metoda Cockcroft-Gault. Formula este următoarea:

- Pentru creatinină în $\mu\text{mol/l}$:

$$1,23 \times (140 - \text{vârstă [ani]}) \times \text{greutate [kg]} (\times 0,85 \text{ dacă este femeie})$$

creatinină serică [$\mu\text{mol/l}$]

- Pentru creatinină în mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{vârsta [ani]}) \times \text{greutate [kg]} (\times 0,85 \text{ dacă este femeie})}{72 \times \text{creatinină serică [mg/dl]}}$$

Această metodă este recomandată pentru evaluarea valorilor ClCr ale pacienților înainte și în timpul tratamentului cu edoxaban.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (ClCr > 50 – 80 ml/minut), doza de edoxaban recomandată este de 60 mg o dată pe zi.

La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (ClCr 15 – 50 ml/minut), doza de edoxaban recomandată este de 30 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) (ClCr < 15 ml/minut) sau cărora li se efectuează dializă, administrarea edoxabanului nu este recomandată (vezi pct. 4.4. și 5.2).

Insuficiență hepatică

Edoxabanul este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.3).

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, administrarea edoxabanului nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, doza de edoxaban recomandată este de 60 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2). Edoxabanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu concentrații crescute ale enzimelor hepatice (alanin aminotransferază (ALT) sau aspartat aminotransferază (AST) >2 x limita superioară a normalului (LSN)) sau cu bilirubinemie totală $\geq 1,5$ x LSN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, edoxabanul trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Înainte de inițierea tratamentului cu edoxaban, trebuie să se efectueze analize ale funcției hepatice.

Greutate corporală

Pentru pacienții cu greutatea corporală ≤ 60 kg, doza de edoxaban recomandată este de 30 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Sex

Nu este necesară scăderea dozei (vezi pct. 5.2).

Utilizarea concomitentă a Cagluen cu inhibitori ai glicoproteinei P (gp P)

La pacienții cărora li se administrează concomitent Cagluen și următorii inhibitori ai gp P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol, doza de Cagluen recomandată este de 30 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.5).

Nu sunt necesare reduceri ale dozei în cazul administrării concomitente de amiodaronă, chinidină sau verapamil (vezi pct. 4.5).

Utilizarea edoxaban împreună cu alți inhibitori ai gp P, inclusiv inhibitori ai proteazei HIV nu a fost studiată.

Pacienți supuși cardioversiei

Cagluen poate fi inițiat sau continuat la pacienții care ar putea necesita cardioversie. Pentru cardioversia ghidată cu ecocardiogramă transesofagiană (ETE) la pacienții netratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu Cagluen trebuie început cu cel puțin **2 ore** înainte de cardioversie, pentru a asigura

anticoagularea adecvată (vezi pct. 5.1 și 5.2). Cardioversia trebuie să se efectueze la nu mai târziu de 12 ore după administrarea dozei de Cagluen în ziua procedurii.

Pentru toți pacienții supuși cardioversiei: Trebuie să se solicite confirmarea că pacientul a luat Cagluen conform prescripției, înainte de cardioversie. Deciziile cu privire la inițierea și durata tratamentului trebuie să respecte ghidurile existente pentru tratamentul cu anticoagulante la pacienții supuși cardioversiei.

Copii și adolescenți

Administrarea edoxabanului nu este recomandată la copii și adolescenți, începând de la naștere până la vârsta de 18 ani, cu eveniment confirmat de TEV (EP și/sau TVP), deoarece eficacitatea nu a fost stabilită. Datele disponibile la pacienții cu TEV sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Administrare orală.

Edoxabanul poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatele de Cagluen pot fi zdrobite și amestecate cu apă sau cu piure de mere și administrate imediat pe cale orală (vezi pct. 5.2).

Ca alternativă, comprimatele de Cagluen pot fi zdrobite și dizolvate într-o cantitate mică de apă și administrate imediat prin intermediul unei sonde nazogastrice sau sonde gastrice de alimentare, după care trebuie purjate cu apă (vezi pct. 5.2). Comprimatele zdrobite de Cagluen sunt stabile în apă și în piure de mere timp de până la 4 ore.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sângerare activă, semnificativă din punct de vedere clinic.

Afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc de sângerare relevant din punct de vedere clinic.

Leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerăția gastro-intestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă cerebrală, spinală sau oftalmică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.

Hipertensiune arterială severă necontrolată.

Tratament concomitent cu orice alte anticoagulante, de exemplu HNF, HGMM (enoxaparină, dalteparină etc.), derivate de heparină (fondaparină etc.), anticoagulante orale (warfarină, dabigatran etexilat, rivaroxaban, apixaban etc.), exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant oral (vezi pct. 4.2) sau când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial (vezi pct. 4.5).

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Edoxaban 15 mg nu este indicat ca monoterapie, întrucât această administrare poate avea ca rezultat scăderea eficacității. Acest medicament este indicat numai în procesul de comutare de la edoxaban 30 mg (pacienții cu unul sau mai mulți dintre factorii clinici de expunere crescută; vezi tabelul 1) la AVK, împreună cu o doză corespunzătoare de AVK (vezi tabelul 2, pct. 4.2).

Risc hemoragic

Edoxabanul crește riscul de sângerare și poate cauza sângerare gravă, potențial letală. Similar altor anticoagulante, se recomandă ca edoxabanul să fie utilizat cu precauție la pacienții cu risc crescut de hemoragie. Administrarea edoxabanului trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.8 și 4.9).

În studiile clinice au fost observate hemoragiile ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, hemoragie gastro-intestinală, genito-urinară) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu edoxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei / hematocritului pot fi utile pentru a detecta hemoragiile oculte, dacă se consideră adecvat acest mod de urmărire.

Așa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienți cu risc crescut de sângerare. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8). Orice scădere inexplicabilă a hemoglobinei sau a tensiunii arteriale trebuie să ducă la depistarea locului de sângerare.

Efectul anticoagulant al edoxabanului nu poate fi monitorizat în mod fiabil prin testarea standard de laborator. Nu este disponibil un antagonist specific al efectului anticoagulant al edoxabanului (vezi pct. 4.9).

Hemodializa nu contribuie în mod semnificativ la clearance-ul edoxabanului (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Administrarea concomitentă de edoxaban cu acid acetilsalicilic (AAS) la pacienții vârstnici trebuie utilizată cu precauție, din cauza unui risc de sângerare potențial sporit (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Aria de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp (ASC) pentru subiecții cu insuficiență renală ușoară (ClCr > 50 - 80 ml/minut), moderată (ClCr 30 - 50 ml/minut) și severă (ClCr < 30 ml/minut, dar cărora nu li se efectuează dializă) a crescut cu 32%, 74% și, respectiv 72%, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2 pentru informații privind reducerea dozei).

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau cărora li se efectuează dializă, administrarea Cagluen nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Funcția renală în FANV

S-a observat o tendință de reducere a eficacității edoxaban, direct proporțională cu creșterea ClCr, comparativ cu terapia cu warfarină bine controlată (vezi pct. 5.1 pentru ENGAGE AF-TIMI 48 și datele suplimentare provenite din studiile E314 și ETNA-AF).

Edoxabanul trebuie să se utilizeze la pacienții cu FANV și valori ridicate ale ClCr numai după o evaluare atentă a riscului tromboembolic și hemoragic individual.

Evaluarea funcției renale: ClCr trebuie monitorizat la începutul tratamentului în cazul tuturor pacienților și, ulterior, după cum este indicat din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Edoxabanul nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Edoxabanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu concentrații crescute ale enzimelor hepatice (ALT/AST >2 x LSN) sau cu bilirubinemie totală $\geq 1,5$ x LSN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, edoxabanul trebuie utilizat cu

precauție la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Înainte de inițierea tratamentului cu edoxaban, trebuie să se efectueze analize ale funcției hepatice.

La pacienții tratați cu edoxaban pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice.

Întreruperea administrării pentru intervenție chirurgicală și alte intervenții

Dacă anticoagularea trebuie întreruptă pentru a reduce riscul de sângerare asociat cu intervențiile chirurgicale și alte proceduri, administrarea edoxabanului trebuie întreruptă cât mai curând posibil și, preferabil, cu cel puțin 24 ore înainte de procedură.

În luarea deciziei de a amâna o procedură până la 24 ore după ultima doză de edoxaban, trebuie evaluat riscul crescut de sângerare în raport cu urgența intervenției. Administrarea edoxabanului trebuie reluată după intervenția chirurgicală sau după alte proceduri, imediat după ce a fost obținută hemostaza adecvată, reținând faptul că durata până la instalarea efectului anticoagulant terapeutic al edoxabanului este de 1 - 2 ore. Dacă nu pot fi administrate medicamente orale în timpul sau ulterior intervenției chirurgicale, se va lua în considerare administrarea unui anticoagulant parenteral și apoi comutarea la administrarea edoxabanului, pe cale orală, o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Interacțiunea cu alte medicamente care afectează hemostaza

Utilizarea concomitentă de medicamente care afectează hemostaza poate crește riscul de sângerare. Acestea includ AAS, inhibitori ai trombocitelor P2Y12, alți agenți antitrombotici, terapia fibrinolitică, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) administrate cronic (vezi pct. 4.5).

Valve cardiace protetice și stenoză mitrală moderată până la severă

Edoxabanul nu a fost studiat la pacienții cu valve cardiace mecanice, la pacienții în primele 3 luni după implantarea unei valve cardiace bioprotetice, cu sau fără fibrilație atrială, sau la pacienții cu stenoză mitrală moderată până la severă. Prin urmare, utilizarea edoxabanului la acești pacienți nu este recomandată.

Pacienți cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Edoxabanul nu este recomandat ca alternativă la HNF în cazul pacienților cu embolie pulmonară care sunt instabili din punct de vedere hemodinamic sau care ar putea fi supuși trombolizei sau embolectomiei pulmonare, întrucât siguranța și eficacitatea edoxabanului nu au fost stabilite în aceste situații clinice.

Pacienți cu cancer activ

Eficacitatea și siguranța edoxabanului în tratamentul și/sau profilaxia TEV la pacienții cu neoplasm activ nu au fost stabilite.

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulantele orale cu acțiune directă (AOAD), incluzând edoxabanul, nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză diagnosticată cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt cu teste triplu pozitive (la anticoagulant lupic, anticorpi anticardioliipinici și anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), tratamentul cu AOAD poate fi asociat cu frecvențe mai mari ale evenimentelor trombotice recurente, comparativ cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

Parametri de laborator ai coagulării

Cu toate că tratamentul cu edoxaban nu necesită monitorizare de rutină, poate fi efectuată o estimare a efectului anticoagulant, cu o determinare cantitativă calibrată de anti-factor Xa (anti-FXa), ceea ce poate ajuta deciziile clinice în situații particulare, de exemplu supradozajul și intervenția chirurgicală de urgență (vezi și pct. 5.2).

Edoxabanul prelungeste testele de coagulare standard, cum sunt timpul de protrombină (TP), INR-ul și timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT), ca rezultat al inhibării factorului Xa (FXa). Cu toate

acestea, modificările observate în aceste teste de coagulare, la doza terapeutică așteptată, sunt mici, au un grad mare de variabilitate și nu sunt utile în monitorizarea efectului anticoagulant al edoxabanului.

Informații despre excipienți

Cagluen conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic “nu conține sodiu”.

Cagluen conține glucoză

Pacienții cu sindrom rar de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Edoxabanul este absorbit predominant în tractul gastro-intestinal (GI) superior. Astfel, medicamentele sau condițiile patologice care cresc viteza de golire a conținutului gastric și motilitatea intestinală au potențialul de a reduce dizolvarea și absorbția edoxabanului.

Inhibitori ai gp P

Edoxabanul este un substrat pentru transportorul de eflux gp P. În cadrul studiilor farmacocinetice (FC), administrarea concomitentă a edoxabanului cu inhibitori ai gp P, ciclosporină, dronedaronă, eritromicină, ketoconazol, chinidină sau verapamil, a avut ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatiche ale edoxabanului. Utilizarea concomitentă a edoxabanului cu ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol impune o scădere a dozei la 30 mg o dată pe zi. Utilizarea concomitentă a edoxabanului cu chinidină, verapamil sau amiodaronă nu impune scăderea dozei pe baza datelor clinice (vezi pct. 4.2). Utilizarea edoxabanului împreună cu alți inhibitori ai gp P, inclusiv inhibitori ai proteazei virusului imunodeficienței umane (HIV), nu a fost studiată.

Doza de edoxaban 30 mg o dată pe zi trebuie administrată în timpul utilizării concomitente cu următorii inhibitori ai gp P:

- *Ciclosporină*: Administrarea simultană a unei doze unice de ciclosporină 500 mg și a unei doze unice de edoxaban 60 mg a crescut ASC și concentrația serică maximă (C_{max}) pentru edoxaban cu 73% și, respectiv, cu 74%.
- *Dronedaronă*: Administrarea de dronedaronă 400 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, împreună cu o doză concomitentă unică de edoxaban 60 mg în ziua 5, a crescut ASC și C_{max} pentru edoxaban cu 85% și, respectiv, cu 46%.
- *Eritromicină*: Administrarea de eritromicină 500 mg de patru ori pe zi timp de 8 zile, împreună cu o doză concomitentă unică de edoxaban 60 mg în ziua 7, a crescut ASC și C_{max} pentru edoxaban cu 85% și, respectiv, cu 68%.
- *Ketoconazol*: Administrarea de ketoconazol 400 mg o dată pe zi timp de 7 zile, împreună cu o doză concomitentă unică de edoxaban 60 mg în ziua 4, a crescut ASC și C_{max} pentru edoxaban cu 87% și, respectiv, cu 89%.

Doza de edoxaban 60 mg o dată pe zi este recomandată în timpul utilizării concomitente cu următorii inhibitori ai gp P:

- *Chinidină*: Administrarea de chinidină 300 mg o dată pe zi în zilele 1 și 4 și de trei ori pe zi în zilele 2 și 3, împreună cu o doză concomitentă unică de edoxaban 60 mg în ziua 3, a crescut ASC pentru edoxaban pe parcursul a 24 ore cu 77% și, respectiv, C_{max} pentru edoxaban cu 85%.
- *Verapamil*: Administrarea de verapamil 240 mg o dată pe zi timp de 11 zile, împreună cu o doză concomitentă unică de edoxaban 60 mg în ziua 10, a crescut ASC și C_{max} pentru edoxaban cu aproximativ 53%.
- *Amiodaronă*: Administrarea concomitentă de amiodaronă 400 mg o dată pe zi și edoxaban 60 mg o dată pe zi a crescut ASC cu 40% și C_{max} cu 66%. Acest lucru nu a fost considerat semnificativ din punct de vedere clinic. În cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48 privind FANV, rezultatele de eficacitate și siguranță au fost similare la subiecții cu sau fără administrare concomitentă de amiodaronă.

- *Claritromicină*: Administrarea de claritromicină (500 mg de două ori pe zi) timp de 10 zile, împreună cu o doză concomitentă unică de edoxaban 60 mg în ziua 9, a crescut ASC și C_{max} pentru edoxaban cu aproximativ 53% și, respectiv, 27%.

Inductori ai gp P

Administrarea concomitentă de edoxaban și rifampicină, un inductor al gp P, a determinat o scădere a valorilor medii ale ASC și o scurtare a timpului de înjumătățire pentru edoxaban, cu posibila scădere a efectelor farmacodinamice ale acestuia. Utilizarea concomitentă de edoxaban și alți inductori ai gp P (de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatiche ale edoxabanului. Edoxabanul trebuie utilizat cu precauție în cazul administrării concomitente de inductori ai gp P.

Substraturi ale gp P

Digoxină:

Administrarea de edoxaban 60 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 14, concomitent cu administrarea mai multor doze zilnice de digoxină 0,25 mg de două ori pe zi (zilele 8 și 9) și 0,25 mg o dată pe zi (zilele 10 până la 14), a crescut C_{max} pentru edoxaban cu 17%, fără niciun efect semnificativ asupra ASC sau clearance-ului renal la starea de echilibru. Atunci când au fost examinate, de asemenea, efectele edoxabanului asupra farmacocineticii digoxinei, C_{max} pentru digoxină a crescut cu aproximativ 28% și ASC cu 7%. Această creștere nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic. Nu este necesară modificarea dozei atunci când edoxabanul este administrat împreună cu digoxină.

Anticoagulante, antiagregante plachetare, AINS și ISRS/IRSN

Anticoagulante:

Administrarea concomitentă a edoxabanului împreună cu alte anticoagulante este contraindicată, din cauza riscului crescut de sângerare (vezi pct. 4.3).

AAS:

Administrarea concomitentă de AAS (100 mg sau 325 mg) și edoxaban a crescut timpul de sângerare, comparativ cu oricare dintre aceste medicamente administrate în monoterapie. Administrarea concomitentă a unei doze mari de AAS (325 mg) a crescut C_{max} și ASC la starea de echilibru pentru edoxaban cu 35% și, respectiv cu 32%. Administrarea concomitentă cronică a dozelor mari de AAS (325 mg) împreună cu edoxaban nu este recomandată. Administrarea concomitentă a dozelor de AAS mai mari de 100 mg trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală.

În cadrul studiilor clinice, utilizarea concomitentă de AAS (doză scăzută ≤ 100 mg/zi), alte medicamente antiagregante plachetare și tienopiridine a fost permisă și a avut ca rezultat o creștere de aproximativ 2 ori a sângerării majore, comparativ cu absența utilizării concomitente, deși aceasta a apărut într-o măsură similară în grupurile de tratament cu edoxaban și cele cu warfarină (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a unei doze scăzute de AAS (≤ 100 mg) nu a afectat expunerea maximă sau totală la edoxaban, nici după doza unică, nici la starea de echilibru. Edoxabanul poate fi administrat concomitent cu doze scăzute de AAS (≤ 100 mg/zi).

Inhibitori ai trombocitelor:

În cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48, utilizarea concomitentă a monoterapiei cu tienopiridine (de exemplu, clopidogrel) a fost permisă și a avut ca rezultat o creștere a sângerării, relevantă din punct de vedere clinic, deși s-a înregistrat un risc de sângerare mai scăzut în asociere cu edoxabanul, comparativ cu warfarina (vezi pct. 4.4).

Experiența privind utilizarea edoxabanului împreună cu tratamentul antiplachetar dublu sau cu medicamente fibrinolitice este foarte limitată.

AINS:

Administrarea concomitentă a naproxenului și edoxabanului a crescut timpul de sângerare, comparativ cu oricare dintre aceste medicamente administrate în monoterapie. Naproxen nu a avut niciun efect asupra C_{max} și ASC pentru edoxaban. În cadrul studiilor clinice, administrarea concomitentă de AINS a

avut ca rezultat o creștere a sângerării, relevantă din punct de vedere clinic. Utilizarea cronică de AINS împreună cu edoxaban nu este recomandată.

ISRS/IRSN:

Ca și în cazul altor anticoagulante, există posibilitatea ca pacienții să prezinte risc crescut de sângerare în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN, din cauza efectului raportat al acestora asupra trombocitelor (vezi pct. 4.4).

Efectul edoxabanului asupra altor medicamente

Edoxabanul a crescut C_{max} pentru digoxina administrată concomitent cu 28%; cu toate acestea, ASC nu a fost afectată. Edoxabanul nu a avut niciun efect asupra C_{max} și ASC pentru chinidină.

Edoxabanul a scăzut C_{max} și ASC pentru verapamilul administrat concomitent cu 14% și, respectiv 16%.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu edoxaban.

Sarcina

Siguranța și eficacitatea edoxabanului nu au fost stabilite la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza potențialului de efecte toxice asupra funcției de reproducere, riscului intrinsec de sângerare și dovezilor conform cărora edoxabanul trece în placentă, Cagluen este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Siguranța și eficacitatea edoxabanului nu au fost stabilite la femeile care alăptează. Datele provenite de la animale indică faptul că edoxabanul se elimină în laptele uman. Prin urmare, Cagluen este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu edoxaban la om, pentru a se evalua efectele asupra fertilității. În cadrul unui studiu privind fertilitatea la masculi și femele de șobolan, nu s-au observat efecte (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Edoxaban nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al edoxabanului se bazează pe două studii de fază 3 (21105 pacienți cu FANV și 8292 de pacienți cu TEV (TVP și EP)) și pe experiența după punerea pe piață.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în asociere cu tratamentul cu edoxaban sunt epistaxis (7,7%), hematurie (6,9%) și anemie (5,3%).

Sângerarea poate apărea în orice zonă a corpului, putând fi severă și chiar letală (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Tabelul 3 prezintă o listă a reacțiilor adverse observate în cadrul a două studii-pivot de fază 3, la care au participat pacienți cu TEV și cu FANV, combinate pentru ambele indicații și a reacțiilor adverse la medicament identificate după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt clasificate conform categoriilor MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte

frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse pentru FANV și TEV

| Aparate, sisteme și organe | Frecvență |
|---|--------------------------|
| Tulburări hematologice și limfatice | |
| Anemie | Frecvente |
| Trombocitopenie | Mai puțin frecvente |
| Tulburări ale sistemului imunitar | |
| Hipersensibilitate | Mai puțin frecvente |
| Reacție anafilactică | Rare |
| Edem alergic | Rare |
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Amețeală | Frecvente |
| Cefalee | Frecvente |
| Hemoragie intracraniană (HIC) | Mai puțin frecvente |
| Hemoragie subarahnoidiană | Rare |
| Tulburări oculare | |
| Hemoragie conjunctivală/sclerală | Mai puțin frecvente |
| Hemoragie intraoculară | Mai puțin frecvente |
| Tulburări cardiace | |
| Hemoragie pericardică | Rare |
| Tulburări vasculare | |
| Alte hemoragii | Mai puțin frecvente |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | |
| Epistaxis | Frecvente |
| Hemoptizie | Mai puțin frecvente |
| Tulburări gastro-intestinale | |
| Durere abdominală | Frecvente |
| Hemoragie la nivelul tractului GI inferior | Frecvente |
| Hemoragie la nivelul tractului GI superior | Frecvente |
| Hemoragie orală/faringiană | Frecvente |
| Greață | Frecvente |
| Hemoragie retroperitoneală | Rare |
| Tulburări hepatobiliare | |
| Creștere a bilirubinemiei | Frecvente |
| Creștere a concentrațiilor de gammaglutamiltransferază | Frecvente |
| Creștere a concentrațiilor sanguine de fosfatază alcalină | Mai puțin frecvente |
| Creștere a valorilor serice ale transaminazelor | Mai puțin frecvente |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | |
| Hemoragie la nivelul țesuturilor cutanate moi | Frecvente |
| Erupție cutanată tranzitorie | Frecvente |
| Prurit | Frecvente |
| Urticarie | Mai puțin frecvente |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | |
| Hemoragie intramusculară (fără sindrom de compartiment) | Rare |
| Hemoragie intraarticulară | Rare |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | |
| Hematurie macroscopică/hemoragie uretrală | Frecvente |
| Nefropatie asociată cu anticoagulante | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | |
| Hemoragie vaginală ¹ | Frecvente |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | |

| | |
|--|---------------------|
| Hemoragie la locul puncției | Frecvente |
| Investigații diagnostice | |
| Rezultate anormale la testele funcției hepatice | Frecvente |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | |
| Hemoragie la locul intervenției chirurgicale | Mai puțin frecvente |
| Hemoragie subdurală | Rare |
| Hemoragie legată de procedură | Rare |

¹ Ratele de raportare se bazează pe populația feminină din cadrul studiilor clinice. Sângerările vaginale au fost raportate frecvent la femeile cu vârsta sub 50 ani și mai puțin frecvent la femeile cu vârsta peste 50 ani.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Anemie hemoragică

Din cauza modului farmacologic de acțiune, utilizarea edoxabanului poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ocultă, din orice țesut sau organ, cu inducerea unei anemii post-hemoragice. Semnele, simptomele și severitatea (inclusiv cu rezultat letal) vor varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 Controlul sângerării). În studiile clinice, în timpul tratamentului pe termen lung cu edoxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK, au fost observate mai frecvent sângerări la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângerări gastro-intestinale, genito-urinare) și anemie. Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent cu medicamente ce influențează hemostaza (vezi pct. 4.4 Risc hemoragic). Sângerarea menstruală poate fi intensificată și/sau prelungită. Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, amețală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee și șoc de etiologie neprecizată.

În urma utilizării edoxabanului s-au raportat complicații cunoscute secundare sângerării severe, cum sunt sindromul de compartiment și insuficiența renală, cauzate de hipoperfuzie sau nefropatia asociată cu anticoagulante. Prin urmare, în evaluarea statusului oricărui pacient sub tratament anticoagulant trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie.

Copii și adolescenți

Siguranța edoxabanului a fost evaluată în cadrul a două studii de fază 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS și ENNOBLE-ATE) la copii și adolescenți, începând de la naștere până la vârsta sub 18 ani, cu TEV (286 de pacienți, 145 de pacienți tratați cu edoxaban) și boli cardiace cu risc de apariție a evenimentelor trombotice (167 de pacienți, 109 pacienți tratați cu edoxaban). În general, profilul de siguranță la copii a fost similar cu cel observat la populația de pacienți adulți (vezi Tabelul 3). În total, 16,6% din pacienții copii și adolescenți tratați cu edoxaban pentru TEV au manifestat reacții adverse.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu edoxaban poate duce la hemoragie. Experiența în ceea ce privește cazurile de supradozaj este foarte limitată.

Nu este disponibil un antidot specific care să antagonizeze efectul farmacodinamic al edoxabanului.

Administrarea precoce de cărbune activat poate fi avută în vedere în cazul supradozajului cu edoxaban, pentru a reduce absorbția. Această recomandare se bazează pe tratamentul standard al supradozajului cu medicamente și pe datele disponibile privind compuşii similari, întrucât utilizarea cărbunelui activat pentru reducerea absorbției edoxabanului nu a fost studiată în mod specific în cadrul programului clinic cu edoxaban.

Controlul sângerării

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează edoxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de edoxaban sau dacă este necesar trebuie întrerupt tratamentul. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al edoxabanului are valori de aproximativ 10 - 14 ore (vezi pct. 5.2). Metodele de control trebuie adaptate în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat un tratament simptomatic corespunzător, după cum este necesar, precum compresie mecanică (de exemplu, pentru epistaxis sever), hemostază chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituție de lichide și tratament de susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite.

În caz de sângerare care poate pune viața în pericol, care nu poate fi controlată prin măsuri cum sunt transfuzia sau hemostaza, s-a arătat că administrarea unui concentrat de complex protrombinic (CCP) cu 4 factori cu doza de 50 UI/kg inversează efectele edoxabanului la 30 de minute după finalizarea perfuziei.

Poate fi avut în vedere și factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la persoanele cărora li se administrează edoxaban.

În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în probleme de coagulare.

Nu este de așteptat ca sulfatul de protamină și vitamina K să influențeze activitatea anticoagulantă a edoxabanului.

Nu există experiență cu medicamente antifibrinolitice (acid tranexamic, acid aminocaproic) la persoanele cărora li se administrează edoxaban. Nu există justificare științifică cu privire la beneficii și nici experiență cu privire la utilizarea hemostaticelor sistemice (desmopresină, aprotinină) la persoanele cărora li se administrează edoxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca edoxabanul să se elimine prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antitrombotici, inhibitori direcți ai factorului Xa; codul ATC: B01AF03

Mecanism de acțiune

Edoxabanul este un inhibitor foarte selectiv, direct și reversibil al FXa, serin-proteaza localizată în calea finală comună a cascadei coagulării. Edoxabanul inhibă FXa liber și activitatea protrombinazei. Inhibarea FXa în cadrul cascadei coagulării reduce generarea de trombină, prelungeste timpul de coagulare și reduce riscul formării de trombi.

Efecte farmacodinamice

Edoxabanul determină debutul rapid al efectelor farmacodinamice, în decurs de 1 - 2 ore, ceea ce corespunde cu expunerea maximă la edoxaban (C_{max}). Efectele farmacodinamice măsurate prin testul anti-FXa sunt previzibile și se corelează cu doza și concentrația de edoxaban. Ca rezultat al inhibării FXa, edoxabanul prelungeste, de asemenea, timpul de coagulare în cazul utilizării unor teste cum sunt TP și aPTT. Modificările observate în legătură cu aceste teste de coagulare sunt preconizate la doza

terapeutică; cu toate acestea, respectivele modificări sunt mici, se supun unui grad crescut de variabilitate și nu sunt utile în monitorizarea efectului anticoagulant al edoxabanului.

Efectele markerilor coagulării în cazul comutării de la rivaroxaban, dabigatran sau apixaban la edoxaban

În cadrul studiilor clinice farmacologice, subiecților sănătoși li s-a administrat rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, dabigatran 150 mg de două ori pe zi sau apixaban 5 mg de două ori pe zi, urmat de o doză unică de edoxaban 60 mg în ziua 4. A fost măsurat efectul asupra TP și altor markeri biologici ai coagulării (de exemplu, anti-FXa, aPTT). După comutarea la edoxaban în ziua 4, valoarea TP a fost echivalentă cu cea înregistrată în ziua 3 pentru rivaroxaban și apixaban. În cazul dabigatranului, a fost observată o valoare mai mare a aPTT după administrarea de edoxaban, tratamentul anterior cu dabigatran fiind comparat cu valorile ulterioare monoterapiei cu edoxaban. Se consideră că acest lucru este determinat de efectul de transfer al tratamentului cu dabigatran, însă acest lucru nu a cauzat prelungirea timpului de sângerare.

Pe baza acestor date, în cazul comutării de la aceste anticoagulante la edoxaban, administrarea primei doze de edoxaban poate fi începută în momentul programat pentru administrarea următoarei doze din anticoagulantul anterior (vezi pct. 4.2).

Eficacitate și siguranță clinică

Prevenirea accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice

Programul clinic cu edoxaban pentru fibrilația atrială a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea și siguranța a două grupuri de doze de edoxaban, comparativ cu warfarină, în prevenirea accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la subiecții cu FANV și expuși unui risc moderat până la crescut de accident vascular cerebral și evenimente embolice sistemice (EES).

În cadrul studiului-pivot ENGAGE AF-TIMI 48 (un studiu de fază 3, bazat pe evenimente, multicentric, randomizat, dublu-orb, cu dublă mascare a tratamentului utilizat și cu grupuri paralele), 21105 subiecți cu un scor mediu pentru insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥ 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral (CHADS2) de 2,8 au fost repartizați randomizat fie în grupul de tratament cu edoxaban 30 mg o dată pe zi, fie în grupul de tratament cu edoxaban 60 mg o dată pe zi sau în grupul de tratament cu warfarină. Subiecților din ambele grupuri de tratament cu edoxaban li s-a înjumătățit doza dacă prezentau unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: insuficiență renală moderată (ClCr 30 – 50 ml/minut), greutate corporală scăzută (≤ 60 kg) sau utilizare concomitentă de inhibitori specifici ai gp P (verapamil, chinidină, dronedaronă).

Criteriul de evaluare principal privind eficacitatea a fost criteriul compozit de accident vascular cerebral și EES. Criteriile de evaluare secundare privind eficacitatea au inclus: criteriul compozit de accident vascular cerebral, EES și mortalitate de cauză cardiovasculară (CV); evenimentul advers cardiovascular major (EACM), care reprezintă un criteriu compozit de infarct miocardic (IM) non-letal, accident vascular cerebral non-letal, EES non-letal și deces de cauză CV sau hemoragică; criteriul compozit de accident vascular cerebral, EES și mortalitate de orice cauză.

Expunerea mediană la medicamentul de studiu pentru ambele grupuri de tratament, cu edoxaban 60 mg și 30 mg, a fost de 2,5 ani. Urmărirea mediană a studiului pentru ambele grupuri de tratament, cu edoxaban 60 mg și 30 mg, a fost de 2,8 ani. Expunerea mediană subiect-ani a fost de 15471 și 15840 pentru grupurile de tratament cu doza de 60 mg și, respectiv cu doza de 30 mg, iar urmărirea mediană subiect-ani a fost de 19191 și 19216 pentru grupurile de tratament cu doza de 60 mg și, respectiv cu doza de 30 mg.

În grupul de tratament cu warfarină, TIT median (timpul în intervalul terapeutic, INR între 2,0 și 3,0) a fost de 68,4%.

Analiza de eficacitate principală a avut ca scop demonstrarea non-inferiorității edoxabanului, comparativ cu warfarina, la primul accident vascular cerebral sau EES produs în perioada de administrare a tratamentului sau în decurs de 3 zile de la administrarea ultimei doze la populația cu intenție de tratament modificată (IdTm). Edoxaban 60 mg a fost non-inferior warfarinei pentru criteriul

de evaluare principal privind eficacitatea, reprezentat de accident vascular cerebral sau EES (limita superioară a ÎÎ 97,5% al riscului relativ (RR) s-a situat sub marja de non-inferioritate specificată în prealabil, de 1,38) (Tabelul 4).

Tabelul 4: Accidente vasculare ischemice și EES în cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48 (IdTm, în perioada de administrare a tratamentului)

| Criteriul de evaluare primar | Edoxaban 60 mg (doză redusă de 30 mg) (N = 7012) | Warfarină (N = 7012) |
|--|---|---------------------------------|
| Primul accident vascular cerebral/EES^a | | |
| n | 182 | 232 |
| Rata evenimentelor (%/an) ^b | 1,18 | 1,50 |
| RR (ÎÎ 97,5%) | 0,79 (0,63, 0,99) | |
| Valoare p pentru non-inferioritate ^c | <0,0001 | |
| Primul accident vascular cerebral ischemic | | |
| n | 135 | 144 |
| Rata evenimentelor (%/an) ^b | 0,87 | 0,93 |
| RR (ÎÎ 95%) | 0,94 (0,75, 1,19) | |
| Primul accident vascular cerebral hemoragic | | |
| n | 40 | 76 |
| Rata evenimentelor (%/an) ^b | 0,26 | 0,49 |
| RR (ÎÎ 95%) | 0,53 (0,36, 0,78) | |
| Primul EES | | |
| n (%/an) ^a | 8 (0,05) | 13 (0,08) |
| RR (ÎÎ 95%) | 0,62 (0,26, 1,50) | |

Abrevieri: RR = riscul relativ comparativ cu warfarină, ÎÎ = interval de încredere, n = număr de evenimente, IdTm = intenție de tratament modificată, N = număr de subiecți în populația cu IdTm, EES = eveniment embolic sistemic.

^a Un subiect poate fi reprezentat pe mai multe rânduri.

^b Rata evenimentelor (%/an) este calculată drept numărul de evenimente/expunere subiect-ani.

^c Valoarea p bilaterală se bazează pe o marjă de non-inferioritate de 1,38.

Pe parcursul perioadei globale a studiului, la populația cu IdT (analiza stabilită pentru a demonstra superioritatea), s-au produs cazuri adjuocate de accident vascular cerebral sau de EES la 296 subiecți din grupul de tratament cu edoxaban 60 mg (1,5% pe an) și la 337 subiecți din grupul de tratament cu warfarină (1,80% pe an). Comparativ cu subiecții tratați cu warfarină, RR în grupul de tratament cu edoxaban 60 mg a fost de 0,87 (ÎÎ 99%: 0,71, 1,07, p = 0,08 pentru superioritate).

În analizele subgrupurilor, pentru subiecții din grupul de tratament cu 60 mg cărora li s-a redus doza la 30 mg în cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48 (pentru greutate corporală ≤ 60 kg, insuficiență renală moderată sau utilizare concomitentă de inhibitori ai gp P), rata evenimentelor a fost: de 2,29% pe an pentru criteriul de evaluare principala, comparativ cu o rată a evenimentelor de 2,66% pe an pentru subiecții corespunzători din grupul de tratament cu warfarină [RR (ÎÎ 95%): 0,86 (0,66; 1,13)].

Rezultatele privind eficacitatea pentru subgrupurile majore specificate în prealabil (cu reducere a dozei, după cum este necesar), inclusiv vârstă, greutate corporală, sex, statusul funcției renale, accident vascular cerebral sau AIT în antecedente, diabet zaharat și utilizare de inhibitori ai gp P, au fost în general consecvente cu rezultatele principale privind eficacitatea, înregistrate la populația globală studiată în cadrul studiului.

RR (edoxaban 60 mg, comparativ cu warfarină) pentru criteriul de evaluare principal în centrele cu un timp mediu mai mic de atingere a valorii INR în intervalul terapeutic (TIT INR) pentru warfarină a fost de 0,73 –0,80 pentru cele 3 cuartile inferioare (TIT INR între ≤ 57,7% și ≤ 73,9%). Acesta a fost de 1,07

în centrele cu cel mai bun control al tratamentului cu warfarină (a 4-a cuartilă cu > 73,9% din valorile INR în intervalul terapeutic).

A existat o dovadă semnificativă din punct de vedere statistic a efectului edoxabanului, comparativ cu cel al warfarinei, asupra rezultatului criteriului principal (accident vascular cerebral/EES) și asupra funcției renale (valoare p 0,0042, IdTm, perioada globală a studiului).

Tabelul 5 indică accidentele vasculare cerebrale ischemice/EES, în funcție de categoria ClCr la pacienții cu FANV din cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48. Se înregistrează o scădere a ratei de evenimente, asociată cu creșterea valorii ClCr în ambele grupuri de tratament.

Tabelul 5: Numărul de accidente vasculare cerebrale ischemice/EES, în funcție de categoria ClCr, în cadrul perioadei globale a setului de analiză IdTm din studiul ENGAGE AF-TIMI 48

| Subgrup ClCr (ml/minut) | Edoxaban 60 mg (N = 7012) | | | Warfarină (N = 7012) | | | RR (Î 95%) |
|-------------------------|---------------------------|---------------------|------------------------|----------------------|---------------------|------------------------|-------------------|
| | n | Număr de evenimente | Rată evenimente (%/an) | n | Număr de evenimente | Rată evenimente (%/an) | |
| ≥ 30 și ≤ 50 | 1302 | 63 | 1,89 | 1305 | 67 | 2,05 | 0,93 (0,66, 1,31) |
| > 50 și ≤ 70 | 2093 | 85 | 1,51 | 2106 | 95 | 1,70 | 0,88 (0,66, 1,18) |
| > 70 și ≤ 90 | 1661 | 45 | 0,99 | 1703 | 50 | 1,08 | 0,92 (0,61, 1,37) |
| > 90 și ≤ 110 | 927 | 27 | 1,08 | 960 | 26 | 0,98 | 1,10 (0,64, 1,89) |
| > 110 și ≤ 130 | 497 | 14 | 1,01 | 469 | 10 | 0,78 | 1,27 (0,57, 2,85) |
| > 130 | 462 | 10 | 0,78 | 418 | 3 | 0,25 | --* |

Abrevieri: ClCr = clearance-ul creatininei, N = număr de subiecți în populația IdTm a perioadei globale de studiu, IdTm = intenție de tratament modificată, n = număr de pacienți în subgrup, RR = riscul relativ comparativ cu warfarină, Î = interval de încredere.

*RR nu a fost calculat dacă numărul de evenimente dintr-un grup de tratament a fost < 5.

În cadrul subgrupurilor funcției renale, rezultatele pentru criteriile de evaluare secundare privind eficacitatea au fost consecvente cu cele pentru criteriul de evaluare principal.

Testarea superiorității a fost efectuată pe perioada globală de studiu cu intenție de tratament (IdT). Accidentele vasculare cerebrale și EES s-au produs la mai puțini subiecți în cadrul grupului de tratament cu edoxaban 60 mg, decât în cadrul grupului de tratament cu warfarină (1,57% și, respectiv 1,80% pe an), cu un RR de 0,87 (Î 99%: 0,71; 1,07; p = 0,0807 pentru superioritate).

Criteriile de evaluare compozite specificate în prealabil pentru compararea grupului de tratament cu edoxaban 60 mg și a grupului de tratament cu warfarină în ceea ce privește accidentul vascular cerebral, EES și mortalitatea de cauză CV: RR (Î 99%) a fost de 0,87 (0,76; 0,99), EACM 0,89 (0,78; 1,00) și accident vascular cerebral, EES și mortalitate de orice cauză 0,90 (0,80; 1,01).

Rezultatele pentru mortalitatea de orice cauză (decese adjudecate) în cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48 au fost de 769 (3,99% pe an) pentru subiecții cărora li s-a administrat edoxaban 60 mg (doză redusă de 30 mg), comparativ cu 836 (4,35% pe an) pentru warfarină [RR (Î 95%): 0,91 (0,83; 1,01)].

Mortalitatea de orice cauză (decese adjudecate) per subgrupuri ale funcției renale (edoxaban comparativ cu warfarină): ClCr între 30 și ≤ 50 ml/minut [RR (Î 95%): 0,81 (0,68; 0,97)]; ClCr între > 50 și < 80 ml/minut [RR (Î 95%): 0,87 (0,75; 1,02)]; ClCr ≥ 80 ml/minut [RR (Î 95%): 1,15 (0,95; 1,40)].

Edoxaban 60 mg (doză redusă de 30 mg) a determinat o rată mai scăzută de mortalitate de cauză cardiovasculară, comparativ cu warfarina [RR (Î 95%): 0,86 (0,77; 0,97)].

Date adjudecate privind eficacitatea în mortalitatea de cauză cardiovasculară per subgrupuri ale funcției renale (edoxaban comparativ cu warfarină): ClCr între 30 și ≤ 50 ml/minut [RR (Î 95%): 0,80 (0,65; 0,99)]; ClCr între > 50 și < 80 ml/minut [RR (Î 95%): 0,75 (0,62; 0,90)]; ClCr ≥ 80 ml/minut [RR (Î 95%): 1,16 (0,92; 1,46)].

Criteriul de evaluare principal privind siguranța a fost sângerarea majoră.

S-a înregistrat o reducere semnificativă a riscului în grupul de tratament cu edoxaban 60 mg, comparativ cu grupul de tratament cu warfarină, în ceea ce privește sângerarea majoră (2,75% și, respectiv, 3,43% pe an) [RR (Î 95%): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], HIC (0,39% și, respectiv, 0,85% pe an) [RR (Î 95%): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] și alte tipuri de sângerare (Tabelul 6).

Reducerea sângerărilor letale a fost, de asemenea, semnificativă pentru grupul de tratament cu edoxaban 60 mg, comparativ cu grupul de tratament cu warfarină (0,21% și 0,38%) [RR (Î 95%): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 pentru superioritate], în principal datorită reducerii numărului de sângerări HIC letale [RR (Î 95%): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

Tabelul 6: Evenimente de sângerare în cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48 - analiza de siguranță din perioada de administrare a tratamentului

| | Edoxaban 60 mg (doză redusă de 30 mg) (N = 7012) | Warfarină (N = 7012) |
|---|---|---------------------------------|
| Sângerare majoră | | |
| n | 418 | 524 |
| Rata evenimentelor (%/an) ^a | 2,75 | 3,43 |
| RR (Î 95%) | 0,80 (0,71, 0,91) | |
| Valoare p | 0,0009 | |
| HIC^b | | |
| n | 61 | 132 |
| Rata evenimentelor (%/an) ^a | 0,39 | 0,85 |
| RR (Î 95%) | 0,47 (0,34, 0,63) | |
| Sângerare letală | | |
| n | 32 | 59 |
| Rata evenimentelor (%/an) ^a | 0,21 | 0,38 |
| RR (Î 95%) | 0,55 (0,36, 0,84) | |
| Sângerare NMRC | | |
| n | 1214 | 1396 |
| Rata evenimentelor (%/an) ^a | 8,67 | 10,15 |
| RR (Î 95%) | 0,86 (0,80, 0,93) | |
| Orice sângerare confirmată^c | | |
| n | 1865 | 2114 |
| Rata evenimentelor (%/an) ^a | 14,15 | 16,40 |
| RR (Î 95%) | 0,87 (0,82, 0,92) | |

Abrevieri: HIC = hemoragie intracraniană, RR = riscul relativ comparativ cu warfarină, Î = interval de încredere, NMRC = non-majoră relevantă din punct de vedere clinic, n = număr de subiecți cu evenimente, N = număr de subiecți în populația de siguranță.

^a Rata evenimentelor (%/an) este calculată drept numărul de evenimente/expunere subiect-ani.

^b HIC include accident vascular cerebral hemoragic primar, hemoragie subarahnoidă, hemoragie epidurală/subdurală și accident vascular cerebral ischemic cu conversie hemoragică majoră. Toate HIC raportate în formularele de raportare a cazului (FRC) electronice privind sângerarea cerebrovasculară și non-intracraniană adjudecată și confirmate de către adjudecători sunt incluse în numărul de HIC.

^c „Orice sângerare confirmată” include toate sângerările definite de către adjudecător drept evidente din punct de vedere clinic.

Notă: Un subiect poate fi inclus în mai multe subcategorii, dacă acesta a avut un eveniment din categoriile respective.

În analiză este inclus primul eveniment din fiecare categorie.

Tabelele 7, 8 și 9 indică sângerările majore, sângerările letale și, respectiv, sângerările intracraniene în funcție de categoria ClCr la pacienții cu FANV din cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48. Se

înregistrează o scădere a ratei de evenimente, asociată cu creșterea valorii ClCr în ambele grupuri de tratament.

Tabelul 7: Numărul de sângerări majore în funcție de categoria ClCr în cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48 - analiza de siguranță din perioada de administrare a tratamentului^a

| Subgrup ClCr (ml/minut) | Edoxaban 60 mg (N = 7012) | | | Warfarină (N = 7012) | | | RR (Î 95%) |
|-------------------------|---------------------------|---------------------|------------------------|----------------------|---------------------|------------------------|-------------------|
| | n | Număr de evenimente | Rată evenimente (%/an) | n | Număr de evenimente | Rată evenimente (%/an) | |
| ≥ 30 și ≤ 50 | 1302 | 96 | 3,91 | 1305 | 128 | 5,23 | 0,75 (0,58, 0,98) |
| > 50 și ≤ 70 | 2093 | 148 | 3,31 | 2106 | 171 | 3,77 | 0,88 (0,71, 1,10) |
| > 70 și ≤ 90 | 1661 | 108 | 2,88 | 1703 | 119 | 3,08 | 0,93 (0,72, 1,21) |
| > 90 și ≤ 110 | 927 | 29 | 1,33 | 960 | 56 | 2,48 | 0,54 (0,34, 0,84) |
| > 110 și ≤ 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) |

Tabelul 8: Numărul de sângerări letale în funcție de categoria ClCr în cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48 - analiza de siguranță din perioada de administrare a tratamentului^a

| Subgrup ClCr (ml/minut) | Edoxaban 60 mg (N = 7012) | | | Warfarină (N = 7012) | | | RR (Î 95%) |
|-------------------------|---------------------------|---------------------|------------------------|----------------------|---------------------|------------------------|-------------------|
| | n | Număr de evenimente | Rată evenimente (%/an) | n | Număr de evenimente | Rată evenimente (%/an) | |
| ≥ 30 și ≤ 50 | 1302 | 9 | 0,36 | 1305 | 18 | 0,72 | 0,51 (0,23, 1,14) |
| > 50 și ≤ 70 | 2093 | 8 | 0,18 | 2106 | 23 | 0,50 | 0,35 (0,16, 0,79) |
| > 70 și ≤ 90 | 1661 | 10 | 0,26 | 1703 | 9 | 0,23 | 1,14 (0,46, 2,82) |
| > 90 și ≤ 110 | 927 | 2 | 0,09 | 960 | 3 | 0,13 | --* |
| > 110 și ≤ 130 | 497 | 1 | 0,08 | 469 | 5 | 0,44 | --* |
| > 130 | 462 | 2 | 0,18 | 418 | 0 | 0,00 | --* |

Tabelul 9: Numărul de sângerări intracraniene în funcție de categoria ClCr în cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48 - analiza de siguranță din perioada de administrare a tratamentului^a

| Subgrup ClCr (ml/minut) | Edoxaban 60 mg (N = 7012) | | | Warfarină (N = 7012) | | | Rată evenimente (%/an) |
|-------------------------|---------------------------|---------------------|------------------------|----------------------|----|---------------------|------------------------|
| | n | Număr de evenimente | Rată evenimente (%/an) | n | n | Număr de evenimente | |
| ≥ 30 și ≤ 50 | 1302 | 16 | 0,64 | 1305 | 35 | 1,40 | 0,45 (0,25, 0,81) |
| > 50 și ≤ 70 | 2093 | 19 | 0,42 | 2106 | 51 | 1,10 | 0,38 (0,22, 0,64) |
| > 70 și ≤ 90 | 1661 | 17 | 0,44 | 1703 | 35 | 0,89 | 0,50 (0,28, 0,89) |
| > 90 și ≤ 110 | 927 | 5 | 0,23 | 960 | 6 | 0,26 | 0,87 (0,27, 2,86) |
| > 110 și ≤ 130 | 497 | 2 | 0,17 | 469 | 3 | 0,26 | --* |
| > 130 | 462 | 1 | 0,09 | 418 | 1 | 0,10 | --* |

Abrevieri: N = număr de subiecți în populația IdTm a perioadei globale de studiu, IdTm = intenție de tratament modificată, RR = riscul relativ comparativ cu warfarină, Î = interval de încredere, n = număr de pacienți în subgrup

*RR nu a fost calculată dacă numărul de evenimente dintr-un grup de tratament a fost < 5.

^a Perioada de administrare a tratamentului: Perioada de timp cuprinsă între prima doză de medicament de studiu și ultima doză plus 3 zile.

În analizele subgrupurilor, pentru subiecții din grupul de tratament cu 60 mg cărora li s-a redus doza la 30 mg în cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48, pentru greutate corporală ≤ 60 kg, insuficiență renală moderată sau utilizare concomitentă de inhibitori ai gp P, 104 (3,05% pe an) din subiecții cu doză redusă

de edoxaban 30 mg și 166 (4,85% pe an) din subiecții cu doză redusă de warfarină au avut un eveniment de sângerare majoră [RR (Î 95%): 0,63 (0,50; 0,81)].

În cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48, s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă a rezultatului clinic net (primul accident vascular cerebral, EES, sângerare majoră sau mortalitate de orice cauză; populația IdTm, perioada totală a studiului) în favoarea edoxabanului, RR (Î 95%): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024, atunci când grupul de tratament cu edoxaban 60 mg a fost comparat cu warfarina.

Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente (TEV)

Programul clinic cu edoxaban pentru tromboembolismul venos (TEV) a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea și siguranța edoxabanului în tratamentul TVP și EP, precum și în prevenirea TVP și EP recurente.

În cadrul studiului-pivot Hokusai-VTE, 8292 de subiecți au fost repartizați randomizat pentru a li se administra terapie inițială cu heparină (enoxaparină sau heparină nefracționată), urmată de edoxaban 60 mg o dată pe zi sau un comparator. În grupul cu comparator, subiecților li s-a administrat tratamentul inițial cu heparină concomitent cu warfarină, ajustată treptat la o valoare țintă a INR=ului cuprinsă între 2,0 și 3,0, urmată de monoterapie cu warfarină. Durata tratamentului a fost cuprinsă între 3 luni și 12 luni, aceasta fiind stabilită de către investigator pe baza caracteristicilor clinice ale pacientului.

Majoritatea pacienților tratați cu edoxaban au fost caucazieni (69,9%) și asiatici (21,0%), 3,8% au fost de rasă neagră și 5,3% au fost incluși în categoria Altă rasă.

Durata tratamentului a fost de cel puțin 3 luni pentru 3718 (91,6%) subiecți cu edoxaban, comparativ cu 3727 (91,4%) subiecți cu warfarină; de cel puțin 6 luni pentru 3495 (86,1%) subiecți cu edoxaban, comparativ cu 3491 (85,6%) subiecți cu warfarină și de 12 luni pentru 1643 (40,5%) subiecți cu edoxaban, comparativ cu 1659 (40,4%) subiecți cu warfarină.

Criteriul de evaluare principal privind eficacitatea a fost recurența TEV simptomatic, definită drept un compozit de TVP simptomatică recurentă, EP simptomatică non-letală și EP letală, manifestate la subiecți în timpul perioadei de studiu de 12 luni. Criteriile secundare privind eficacitatea au inclus rezultatul clinic compozit de TEV recurent și mortalitate de orice cauză.

Edoxaban 30 mg o dată pe zi s-a utilizat pentru subiecții care prezentau unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: insuficiență renală moderată (ClCr 30 - 50 ml/minut); greutate corporală ≤ 60 kg; utilizare concomitentă de inhibitori specifici ai gp P.

În cadrul studiului Hokusai-VTE (Tabelul 10), s-a demonstrat că edoxabanul este non-inferior warfarinei în ceea ce privește criteriul de evaluare principal privind eficacitatea, TEV recurent, care s-a atins la 130 din cei 4118 de subiecți (3,2%) din grupul cu edoxaban, comparativ cu 146 din 4122 de subiecți (3,5%) în grupul de tratament cu warfarină [RR (Î 95%): 0,89 (0,70; 1,13); p < 0,0001 pentru non-inferioritate]. În grupul de tratament cu warfarină, TIT median (INR între 2,0 și 3,0) a fost de 65,6%. În cazul subiecților care prezentau EP (cu sau fără TVP), 47 (2,8%) de subiecți din grupul de tratament cu edoxaban și 65 (3,98%) de subiecți din grupul de tratament cu warfarină au avut TEV recurent [RR (Î 95%): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tabelul 10: Rezultatele privind eficacitatea din studiul Hokusai-VTE – populația cu IdTm, perioada globală a studiului

| Criteriul de evaluare primar ^a | Edoxaban 60 mg (doză redusă de 30 mg) (N = 4118) | Warfarină (N = 4122) | Edoxaban comparativ cu warfarină RR (Î 95%) ^b valoare p ^c |
|---|--|----------------------|---|
| Toți subiecții cu TEV simptomatic recurent ^c , n (%) | 130 (3,2) | 146 (3,5) | 0,89 (0,70; 1,13) valoare p < 0,0001 (non-inferioritate) |
| EP cu sau fără TVP | 73 (1,8) | 83 (2,0) | |

| | | | |
|---|----------|----------|--|
| EP letală sau deces unde EP nu poate fi exclusă | 24 (0,6) | 24 (0,6) | |
| EP non-letală | 49 (1,2) | 59 (1,4) | |
| Numai TVP | 57 (1,4) | 63 (1,5) | |

Abrevieri: Î = interval de încredere; TVP = tromboză venoasă profundă; IdTm = intenție de tratament modificată; RR = riscul relativ comparativ cu warfarină; n = număr de subiecți cu evenimente; N = număr de subiecți în populația cu IdTm; EP = embolie pulmonară; TEV = evenimente de tromboembolism venos

^a Criteriul de evaluare principal privind eficacitatea este TEV simptomatic recurent adjucecat (adică, criteriul de evaluare compozit de TVP, EP non-letală și EP letală).

^b RR, Î bilateral se bazează pe modelul Cox de regresie a riscului proporțional, incluzând drept covariabile tratamentul și următorii factori de stratificare a randomizării: prezentarea diagnosticului (EP cu sau fără TVP, numai TVP), factorii de risc inițial (factori temporari, toți ceilalți) și necesitatea unei doze de edoxaban 30 mg/placebo edoxaban la randomizare (da/nu).

^c Valoarea p este pentru marja de non-inferioritate predefinită de 1,5.

În cazul subiecților cărora li s-a redus doza la 30 mg (predominant pentru greutate corporală scăzută sau funcție renală), 15 (2,1%) subiecți din grupul de tratament cu edoxaban și 22 (3,1%) de subiecți din grupul de tratament cu warfarină au avut un TEV recurent [RR (Î 95%): 0,69 (0,36; 1,34)].

Criteriul de evaluare compozit secundar de TEV recurent și mortalitate de orice cauză s-a produs la 138 de subiecți (3,4%) din grupul de tratament cu edoxaban și la 158 de subiecți (3,9%) din grupul de tratament cu cu warfarină [RR (Î 95%): 0,87 (0,70; 1,10)].

Rezultatele pentru mortalitatea de orice cauză (decese adjucecate) în cadrul studiului Hokusai-VTE au fost de 136 (3,3%) pentru subiecții cărora li s-a administrat edoxaban 60 mg (doză redusă de 30 mg), comparativ cu 130 (3,2%) pentru warfarină.

Într-o analiză a unui subgrup specificat în prealabil, alcătuit din subiecți cu EP, 447 (30,6%) și 483 (32,2%) din subiecții tratați cu edoxaban și, respectiv, cu warfarină au fost identificați ca având EP și valori ale fragmentului N-terminal al peptidului natriuretic de tip pro-B (NT-proBNP) \geq 500 pg/ml. Criteriul de evaluare principal privind eficacitatea s-a atins la 14 (3,1%) și 30 (6,2%) dintre subiecții din grupul de tratament cu edoxaban și, respectiv cu warfarină [RR (Î 95%): 0,50 (0,26; 0,94)].

Rezultatele privind eficacitatea pentru subgrupurile majore specificate în prealabil (cu reducere a dozei, după cum este necesar), inclusiv vârstă, greutate corporală, sex și statusul funcției renale, au fost consecvente cu criteriile de evaluare principale privind eficacitatea înregistrate la populația globală studiată în cadrul studiului.

Criteriul de evaluare principal privind siguranța a fost sângerarea relevantă din punct de vedere clinic (majoră sau non-majoră relevantă din punct de vedere clinic).

Tabelul 11 rezumă evenimentele de sângerare adjucecate pentru perioada de administrare a tratamentului din setul de analiză a siguranței.

S-a înregistrat o reducere semnificativă a riscului în grupul de tratament cu edoxaban, comparativ cu grupul de tratament cu warfarină, în ceea ce privește criteriul de evaluare principal privind siguranța, sângerarea relevantă din punct de vedere clinic, un criteriu compozit de sângerare majoră și sângerare non-majoră relevantă din punct de vedere clinic (NMRC), care s-a atins la 349 din cei 4118 subiecți (8,5%) din grupul de tratament cu edoxaban și la 423 din 4122 de subiecți (10,3%) din grupul de tratament cu warfarină [RR (Î 95%): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 pentru superioritate].

Tabelul 11: Evenimente de sângerare în cadrul studiului Hokusai-VTE - analiza de siguranță din perioada de administrare a tratamentului^a

| | Edoxaban 60 mg (doză redusă de 30 mg) (N = 4118) | Warfarină (N = 4122) |
|---|---|---------------------------------|
| Sângerare relevantă din punct de vedere clinic (majoră și NMRC)^b, n (%) | | |

| | | |
|------------------------------------|------------------------------|-------------|
| n | 349 (8,5) | 423 (10,3) |
| RR (Î 95%) | 0,81 (0,71, 0,94) | |
| Valoare p | 0,004 (pentru superioritate) | |
| Sângerare majoră n (%) | | |
| n | 56 (1,4) | 66 (1,6) |
| RR (Î 95%) | 0,84 (0,59, 1,21) | |
| HIC letală | 0 | 6 (0,1) |
| HIC non-letală | 5 (0,1) | 12 (0,3) |
| Sângerare NMRC | | |
| n | 298 (7,2) | 368 (8,9) |
| RR (Î 95%) | 0,80 (0,68, 0,93) | |
| Toate tipurile de sângerare | | |
| n | 895 (21,7) | 1056 (25,6) |
| RR (Î 95%) | 0,82 (0,75, 0,90) | |

Abrevieri: HIC = hemoragie intracraniană; RR = riscul relativ comparativ cu warfarină; Î = interval de încredere; N = număr de subiecți în populația de siguranță; n = număr de evenimente; NMRC = non-majoră relevantă din punct de vedere clinic

^a Perioada de administrare a tratamentului: Perioada de timp cuprinsă între prima doză de medicament de studiu și ultima doză plus 3 zile.

^b Criteriu de evaluare primar privind siguranța: Sângerarea relevantă din punct de vedere clinic (criteriu compozit de sângerare majoră și sângerare non-majoră relevantă din punct de vedere clinic).

În analizele subgrupurilor, pentru subiecții cărora li s-a redus doza la 30 mg în cadrul studiului Hokusai-VTE, pentru greutate corporală ≤ 60 kg, insuficiență renală moderată sau utilizare concomitentă de inhibitori ai gp P, 58 (7,9%) dintre subiecții din grupul de tratament cu doză redusă de edoxaban 30 mg și 92 (12,8%) dintre subiecții din grupul de tratament cu warfarină au avut un eveniment de sângerare majoră sau NMRC [RR (Î 95%): 0,62 (0,44; 0,86)].

În cadrul studiului Hokusai-VTE, rezultatul clinic net (TEV recurent, sângerare majoră sau mortalitate de orice cauză; populația IdTm, perioada totală a studiului), RR (Î 95%) a fost de 1,00 (0,85; 1,18), atunci când edoxabanul a fost comparat cu warfarina.

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu FANV și valori mari ale CICr (CICr > 100 ml/minut)

Un studiu randomizat, în regim dublu-orb, dedicat (E314) a fost desfășurat la 607 pacienți cu FANV și valori mari ale CICr (CICr > 100 ml/minut, măsurate conform formulei Cockcroft-Gault), cu principalul scop de a evalua FC/FD ale unei scheme de tratament cu edoxaban 60 mg o dată pe zi, comparativ cu 75 mg o dată pe zi. În plus față de criteriul de evaluare principal privind FC/PD, studiul a inclus evaluarea criteriilor de evaluare clinice reprezentate de apariția accidentului vascular cerebral și a sângerării pe durata unei perioade de tratament de 12 luni.

O doză de edoxaban de 75 mg o dată pe zi la subgrupul cu valori mari ale CICr (CICr > 100 ml/minut) a furnizat o creștere cu ~25% a expunerii, comparativ cu o doză de edoxaban de 60 mg o dată pe zi, conform prognozelor.

Numărul de subiecți care au prezentat evenimentele de eficacitate din criteriul compozit adjucecat de accident vascular cerebral/accident ischemic tranzitor (AIT)/eveniment embolic sistemic (EES), a fost limitat și a inclus 2 evenimente de accident vascular cerebral în grupul de tratament cu edoxaban 60 mg (0,7%; Î 95%: 0,1%-2,4%) și 3 evenimente de accident vascular cerebral în grupul de tratament cu edoxaban 75 mg (1%; Î 95%: 0,2%-2,9%).

Evenimentele de sângerare majoră adjucecate au apărut la 2 (0,7%; Î 95%: 0,1%-2,4%) subiecți din grupul de tratament cu edoxaban 60 mg, comparativ cu 3 (1,0%; Î 95%: 0,2%-2,9%) subiecți din grupul de tratament cu edoxaban 75 mg. Dintre cele 2 sângerări majore apărute în grupul de tratament cu edoxaban 60 mg, una a apărut într-o zonă/la un organ critic (intraocular) și cealaltă sângerare majoră a fost o sângerare intramusculară. Dintre cele 3 sângerări majore apărute în grupul de tratament cu edoxaban 75 mg, 2 au apărut într-o zonă/la un organ critic (intracerebral/1 rezultat letal) și 1 a fost o sângerare la nivelul tractului gastro-intestinal (GI) superior (care a pus viața în pericol). Au existat, de

asemenea, 9 (3%) sângerări non-majore cu relevanță clinică (NMRC) în grupul de tratament cu edoxaban 60 mg și 7 (2,3%) sângerări NMRC în grupul de tratament cu edoxaban 75 mg.

În plus față de studiul clinic E314, a fost desfășurat un studiu observațional prospectiv, multinațional, multicentric, ulterior autorizării (ETNA-AF) în 10 țări europene, care a inclus 13980 subiecți. În cadrul acestei populații, 1826 subiecți aveau CICr > 100 ml/minut și li s-a administrat edoxaban 60 mg, în conformitate cu criteriile schemelor terapeutice specificate în RCP. Rata anuală a criteriului compozit reprezentat de accident vascular cerebral ischemic sau embolie sistemică au fost de 0,39%/an și cea a evenimentelor de sângerare majoră a fost de 0,73%/an.

Luând în considerare totalitatea datelor provenite din studiile ENGAGE AF, E314 și ETNA-AF, se preconizează că pacienții cu FANV și valori mari ale CICr tratați cu edoxaban 60 mg vor avea o rată anuală de accident vascular cerebral ischemic/embolie sistemică $\leq 1\%$. Creșterea dozei peste 60 mg la pacienții cu FANV și valori mari ale CICr (> 100 ml/minut) nu se preconizează a oferi mai multă protecție împotriva accidentului vascular cerebral și poate fi asociată cu o creștere a evenimentelor adverse. Ca atare, o schemă de tratament cu edoxaban 60 mg o dată pe zi este recomandată la acești pacienți, după o evaluare prudentă a riscului individual de tromboembolism și sângerare (vezi pct. 4.4.).

Pacienți supuși cardioversiei

A fost efectuat un studiu prospectiv, multicentric, randomizat, în regim deschis, cu evaluarea criteriilor finale în regim orb (ENSURE-AF), în cadrul căruia au fost randomizați 2199 subiecți (netratați anterior cu anticoagulante orale și tratați anterior cu anticoagulante orale) cu FANV și programați pentru cardioversie, pentru a compara edoxaban 60 mg o dată pe zi cu enoxaparina/warfarina în menținerea unei valori terapeutice a INR de 2,0-3,0 (randomizare 1:1); TIT mediu al warfarinei a fost de 70,8%. În total, 2149 de subiecți au fost tratați fie cu edoxaban (N = 1067), fie cu enoxaparină/warfarină (N = 1082). Subiecților din grupul de tratament cu edoxaban li s-a administrat o doză de 30 mg o dată pe zi dacă erau prezenți unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: insuficiență renală moderată (CICr 30 – 50 ml/minut), greutate corporală scăzută (≤ 60 kg) sau utilizare concomitentă de inhibitori specifici ai gp P. Majoritatea subiecților din grupurile de tratament cu edoxaban și warfarină au fost supuși cardioversiei (83,7% și, respectiv, 78,9%) sau au avut auto-conversie (6,6% și, respectiv, 8,6%). S-a utilizat cardioversia ghidată cu ETE (la 3 zile după inițiere) sau cea convențională (la cel puțin 21 zile de pre-tratament). Subiecții au fost menținuți în tratament timp de 28 zile după cardioversie.

Criteriul de evaluare principal privind eficacitatea a fost criteriul compozit de accident vascular cerebral de orice etiologie, EES, IM și mortalitate de cauză CV. În total, 5 (0,5%, ÎI 95% 0,15%-1,06%) evenimente s-au produs la subiecții din grupul de tratament cu edoxaban (N = 1095) și 11 (1,0%, ÎI 95% 0,50%-1,78%) evenimente s-au produs în grupul de tratament cu warfarină (N = 1104); raportul cotelor (RC) 0,46 (ÎI 95% 0,12 - 1,43); setul de analiză IdT, perioada totală a studiului având o durată medie de 66 zile.

Criteriul de evaluare principal privind siguranța a fost un criteriu compozit de sângerare majoră și sângerare NMRC. În total, 16 (1,5%, ÎI 95% 0,86%-2,42%) evenimente s-au produs la subiecții din grupul de tratament cu edoxaban (N = 1067) și 11 (1,0%, ÎI 95% 0,51%-1,81%) evenimente s-au produs în grupul de tratament cu warfarină (N = 1082); RC 1,48 (ÎI 95% 0,64 – 3,55); setul de analiză a siguranței pe perioada de administrare a tratamentului.

Acest studiu exploratoriu a indicat rate mici de sângerare majoră și sângerare NMRC și de tromboembolism la cele două grupuri de tratament, în contextul cardioversiei.

Copii și adolescenți

Siguranța, eficacitatea, farmacocinetica și farmacodinamica edoxabanului la copii și adolescenți, începând de la naștere până la 18 ani, cu TEV și boli cardiace cu risc de evenimente trombotice au fost evaluate în cadrul a două studii de fază 3, Hokusai VTE PEDIATRICS și ENNOBLE-ATE (vezi pct. 4.2). Studiul pivot la copii și adolescenți, Hokusai VTE PEDIATRICS, este descris mai jos.

Studiul pivot (Hokusai VTE PEDIATRICS) a fost un studiu de fază 3, multicentric, în regim deschis, randomizat, controlat, pentru a evalua farmacocinetica și farmacodinamica edoxabanului și a compara

eficacitatea și siguranța edoxabanului cu terapia anticoagulantă care constituie standardul de îngrijire (grupul de control) la copii și adolescenți, începând de la naștere până la vârsta sub 18 ani, cu tromboembolism venos (TEV) confirmat.

Criteriul final de evaluare principal privind eficacitatea a fost criteriul final de evaluare compus al bolii tromboembolice venoase simptomatice recurente, decesul ca urmare a TEV și absența modificării sau prelungirii încărcăturii trombotice în primele 3 luni (pentru copii și adolescenți, începând de la naștere până la vârsta sub 6 luni, durata intenționată a tratamentului a fost de 6 până la 12 săptămâni).

Dozele de edoxaban testate în studiul Hokusai VTE PEDIATRICS au fost stabilite în funcție de vârstă și greutate. S-a recomandat scăderea dozelor pe baza factorilor clinici, care au inclus funcția renală și utilizarea concomitentă cu inhibitori ai gp P (Tabelul 12).

Tabelul 12: Doza de edoxaban testată în studiul Hokusai VTE PEDIATRICS

| Vârsta la data acordării consimțământului | Greutate corporală | Doză (comprimat) ^a | Doză (suspensie) ^a | Reducerea dozei ^b |
|--|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Între 12 și < 18 ani | ≥60 kg | 60 mg | NC | 45 mg |
| | ≥30 și <60 kg | 45 mg | NC | 30 mg |
| | < percentila a 5-a pentru vârstă | 30 mg | NC | NC |
| Între 6 și < 12 ani | < 60 kg; doze stabilite în mg/kg | NC | 1,2 mg/kg (maximum 45 mg) | 0,8 mg/kg (maximum 45 mg) |
| Între 2 și < 6 ani | Doza în mg/kg | NC | 1,4 mg/kg (maximum 45 mg) | 0,7 mg/kg (maximum 24 mg) |
| Între 6 luni și < 2 ani | Doza în mg/kg | NC | 1,5 mg/kg (maximum 45 mg) | 0,75 mg/kg (maximum 24 mg) |
| > 28 de zile până la < 6 luni | Doza în mg/kg | NC | 0,8 mg/kg (maximum 12 mg) | 0,4 mg/kg (maximum 6 mg) |
| Naștere (38 săptămâni de sarcină) până la ≤ 28 de zile | Doza în mg/kg | NC | 0,4 mg/kg (maximum 6 mg) | 0,4 mg/kg (maximum 6 mg) |

NC = nu este cazul

^a Subiecții au fost instruiți să ia edoxaban (comprimate sau granule) oral o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente. Comprimatele au trebuit să fie înghițite cu un pahar cu apă.

^b pe baza factorilor clinici, care includ funcția renală (insuficiență renală moderată-severă cu o rată de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) de 10-20, 20-35, 30-50 ml/minut/1,73m² pentru subiecți cu vârsta > 4 și ≤ 8 săptămâni, > 8 săptămâni și ≤ 2 ani, > 2 și ≤ 12 ani; RFG_e 35-55 ml/minut/1,73m² pentru băieți cu vârsta > 12 și < 18 ani; și RFG_e 30-50 ml/minut/1,73m² pentru fete cu vârsta > 12 și < 18 ani) și utilizarea concomitentă cu inhibitori ai gp P (de exemplu: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină, ketoconazol).

În total 290 de subiecți au fost randomizați în studiu: 147 în grupul de tratament cu edoxaban și 143 în grupul de control cu standardul de îngrijire, dintre care 286 de subiecți au luat cel puțin o doză de medicament de studiu (IdTm), adică 145 de subiecți în grupul de tratament cu edoxaban și 141 de subiecți în grupul de control. Aproximativ jumătate din totalul subiecților erau de sex masculin (52,4%) și majoritatea subiecților tratați erau din rasa caucaziană (177 [61,9%] subiecți). Greutatea medie a fost 45,35 kg, iar valoarea IMC medie a fost 20,4 kg/m². În total 167 (58,4%) subiecți au fost în cohorta de la 12 până la <18 ani, 44 (15,4%) subiecți au fost în cohorta de la 6 până la <12 ani, 31 (10,8%) subiecți au fost în cohorta de la 2 până la <6 ani, 28 (9,8%) subiecți au fost în cohorta de la 6 luni până la <2 ani și 16 (5,6%) subiecți au fost în cohorta de la 0 până la <6 luni. În total, 28 (19,3%) copii din grupul de

tratament cu edoxaban și 31 (22,0%) copii din grupul de control aveau antecedente medicale de cancer. Tipul de eveniment indice a fost TVP, cu sau fără EP, la 125 (86,2%) dintre cei 145 de copii din grupul de tratament cu edoxaban și 121 (85,8%) dintre cei 141 de copii din grupul de control, în timp ce în restul cazurilor, 20 (13,8%) din grupul de tratament cu edoxaban și 20 (14,2%) din grupul de control au fost EP fără TVP. Evenimentele de TVP au fost cel mai frecvent localizate la nivelul extremităților inferioare (50 (34,5%) și 44 (31,2%) cazuri în grupul de tratament cu edoxaban și, respectiv, cel de control), la nivelul extremităților superioare (22 (15,2%) față de 24 (17,0%)) și la nivelul sinusului venos cerebral (27 (18,6%) față de 21 (14,9%)).

RR pentru grupul de tratament cu edoxaban față de grupul de control cu standardul de îngrijire a fost 1,01 (ÎI 95%: 0,59 până la 1,72). Limita superioară a ÎI 95% (1,72) a depășit marja de non-inferioritate predefinită de 1,5; prin urmare, non-inferioritatea edoxabanului față de standardul de îngrijire nu a fost confirmată (vezi Tabelul 13).

Tabelul 13: Criteriul final de evaluare principal compus privind eficacitatea adjucecat – perioada principală de tratament (setul de analiză IdTm)

| | Edoxaban (N = 145) | Standardul de îngrijire (N = 141) |
|--|-------------------------------|--|
| Subiecți cu evenimente (n, %) | 26 (17,9) | 31 (22,0) |
| TEV simptomatic recurent (n, %) | 5 (3,4) | 2 (1,4) |
| EP, cu sau fără TVP (n, %) | 0 | 1 (0,7) |
| EP letală (n, %) | 0 | 0 |
| EP non-letală (n, %) | 0 | 1(0,7) |
| Numai TVP (n, %) | 5 (3,4) | 1 (0,7) |
| TVP letală (n, %) | 0 | 0 |
| TVP non-letală (n, %) | 4 (2,8) | 0 |
| Deces inexplicabil, unde TEV nu poate fi exclusă (n, %) | 1 (0,7) | 1 (0,7) |
| Absența modificării sau prelungirii încărcăturii trombotice pe baza imagisticii (n, %) | 21 (14,5) | 29 (20,6) |
| Riscul relativ ^a | 1,01 | - |
| ÎI 95% bilateral pentru riscul relativ | (0,59, 1,72) | - |

ÎI = interval de încredere; TVP = tromboză venoasă profundă; IdTm = intenție de tratare modificată; EP = embolie pulmonară; TEV = tromboembolism venos.

^a Risc relativ edoxaban-standard de îngrijire.

Notă: Criteriul final de evaluare principal compus privind eficacitatea adjucecat include TEV simptomatic recurent, decesul ca urmare a TEV și absența modificării sau prelungirii încărcăturii trombotice pe baza imagisticii.

Notă: Perioada principală de tratament este definită ca începând de la randomizare și până la vizita din Luna 3 + 3 zile.

Criteriul final de evaluare principal privind siguranța a fost o combinație de evenimente de sângerare majoră și NMRC, care au apărut în timpul perioadei principale de tratament (3 luni + 3 zile).

Rezultatele de siguranță au fost comparabile între grupul de tratament cu edoxaban și grupul de control cu standardul de îngrijire. În total, 3 (2,1%) subiecți din grupul de tratament cu edoxaban și 5 (3,5%) subiecți din grupul de control au prezentat cel puțin 1 eveniment de sângerare majoră și NMRC

confirmat și adjucecat în timpul perioadei principale de tratament și în timpul tratamentului [RR (Î 95%): 0,60 (0,139, 2,597)].

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Edoxabanul este absorbit cu atingerea concentrațiilor plasmatiche maxime în decurs de 1 - 2 ore după administrarea orală a comprimatelor de edoxaban. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 62%. Alimentele cresc expunerea maximă la comprimatele de edoxaban într-o măsură variabilă, dar au un efect minim asupra expunerii totale. Edoxabanul a fost administrat cu sau fără alimente în cadrul studiilor ENGAGE AF-TIMI 48 și Hokusai-VTE, precum și în studiile privind eficacitatea și siguranța la copii și adolescenți. Edoxabanul este slab solubil la un nivel al pH-ului de 6,0 sau mai mare. Administrarea concomitentă cu inhibitori ai pompei de protoni nu a avut un impact relevant asupra expunerii edoxabanului.

Într-un studiu cu 30 subiecți sănătoși, valorile medii atât ale ASC, cât și ale C_{max} pentru edoxaban 60 mg administrat pe cale orală sub formă de comprimat zdrobit amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă prin intermediul unei sonde nazogastrice au fost bioechivalente cu cele ale comprimatului intact. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al edoxabanului, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt, probabil, aplicabile dozelor mai mici de edoxaban.

Distribuție

Disponerea este bifazică. Valoarea medie a volumului de distribuție este în medie de 107 (19,9) l (DS). *In vitro*, legarea de proteinele plasmatiche este de aproximativ 55%. În cazul administrării dozei o dată pe zi, nu se înregistrează acumulări ale edoxabanului relevante din punct de vedere clinic (raport de acumulare: 1,14). Concentrațiile la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 3 zile.

Metabolizare

Edoxabanul sub formă nemodificată se regăsește predominant în plasmă. Edoxabanul este metabolizat prin hidroliză (mediată de carboxilesteraza 1), conjugare sau oxidare prin CYP3A4/5 (< 10%). Edoxabanul are trei metaboliți activi, iar metabolitul predominant (M-4), format prin hidroliză, este activ și atinge mai puțin de 10% din expunerea la compusul principal la subiecții sănătoși. Expunerea la alți metaboliți este mai mică de 5%. Edoxabanul este un substrat pentru transportorul de eflux gp P, dar nu și un substrat pentru transportorii de captare, cum sunt transportorul anionic organic al polipeptidei OATP1B1, transportorii anionici organici OAT1 sau OAT3 sau transportorul cationic organic OCT2. Metabolitul său activ este un substrat pentru OATP1B1.

Eliminare

La subiecții sănătoși, clearance-ul total este estimat drept 22 (\pm 3) l/oră; 50% este eliminat pe cale renală (11 l/oră). Clearance-ul renal reprezintă aproximativ 35% din doza administrată. Metabolizarea și excreția biliară/intestinală reprezintă restul clearance-ului. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru administrarea orală este de 10 – 14 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Edoxabanul prezintă o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza, în cazul dozelor de 15 mg până la 60 mg administrate subiecților sănătoși.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

După ce funcția renală și greutatea corporală au fost luate în considerare, vârsta nu a avut niciun efect suplimentar semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii edoxabanului, în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale a studiului-pivot de fază 3 privind FANV (ENGAGE AF-TIMI 48).

Insuficiență renală

Valorile ASC plasmatice pentru subiecții cu insuficiență renală ușoară (ClCr > 50 - 80 ml/minut), moderată (ClCr 30 - 50 ml/minut) și severă (ClCr < 30 ml/minut, dar fără a urma dializă) au crescut cu 32%, 74% și, respectiv, 72%, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. La pacienții cu insuficiență renală, profilul metabolitului se modifică și se formează o cantitate mai mare de metaboliți activi. Există o corelație liniară între concentrația plasmatică a edoxabanului și activitatea anti-FXa, indiferent de funcția renală. Subiecții cu BRST care urmau dializă peritoneală au prezentat o expunere totală cu 93% mai mare, comparativ cu subiecții sănătoși.

Modelarea farmacocinetică populațională indică faptul că expunerea este aproximativ dublă la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr 15 – 29 ml/minut), în raport cu pacienții cu funcție renală normală.

Tabelul 14 de mai jos indică activitatea anti-FXa a edoxabanului în funcție de categoria ClCr și pentru fiecare indicație.

Tabelul 14: Activitatea anti-FXa a edoxabanului în funcție de ClCr

| Edoxaban Doză | ClCr (ml/minut) | Edoxaban Activitate anti-FXa post-doză (UI/ml) ¹ | Edoxaban Activitate anti-FXa pre-doză (UI/ml) ² |
|---|-----------------|---|--|
| Mediană [interval 2,5 – 97,5%] | | | |
| Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice: FANV | | | |
| 30 mg o dată pe zi | ≥ 30 și ≤ 50 | 2,92 [0,33 – 5,88] | 0,53 [0,11 – 2,06] |
| 60 mg o dată pe zi* | > 50 și ≤ 70 | 4,52 [0,38 – 7,64] | 0,83 [0,16 – 2,61] |
| | > 70 și ≤ 90 | 4,12 [0,19 – 7,55] | 0,68 [0,05 – 2,33] |
| | > 90 și ≤ 110 | 3,82 [0,36 – 7,39] | 0,60 [0,14 – 3,57] |
| | > 110 și ≤ 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] |
| Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente (TEV) | | | |
| 30 mg o dată pe zi | ≥ 30 și ≤ 50 | 2,21 [0,14 – 4,47] | 0,22 [0,00 – 1,09] |
| 60 mg o dată pe zi* | > 50 și ≤ 70 | 3,42 [0,19 – 6,13] | 0,34 [0,00 – 3,10] |
| | > 70 și ≤ 90 | 2,97 [0,24 – 5,82] | 0,24 [0,00 – 1,77] |
| | > 90 și ≤ 110 | 2,82 [0,14 – 5,31] | 0,20 [0,00 – 2,52] |
| | > 110 și ≤ 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] |

* Reducerea dozei la 30 mg ca urmare a greutatei corporale scăzute ≤ 60 kg sau a utilizării concomitente de inhibitori specifici ai gp P

¹ Valoarea post-doză este echivalentă cu C_{max} (probele post-doză au fost recoltate la 1 – 3 ore după administrarea de edoxaban)

² Valoarea pre-doză este echivalentă cu C_{min}

Cu toate că tratamentul cu edoxaban nu necesită monitorizare de rutină, poate fi efectuată o estimare a efectului anticoagulant cu o determinare cantitativă calibrată de anti-FXa, ceea ce poate fi util în situații particulare în care cunoașterea expunerii la edoxaban poate ajuta în luarea deciziilor clinice, de exemplu în caz de supradozaj și intervenție chirurgicală de urgență (vezi și pct. 4.4).

O ședință de hemodializă cu durata de 4 ore a redus expunerile totale la edoxaban cu mai puțin de 9%.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată au avut caracteristici farmacocinetice și farmacodinamice comparabile cu cele ale subiecților sănătoși din grupul de control corespunzător. Edoxabanul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Sex

După ce greutatea corporală a fost luată în considerare, sexul nu a avut niciun efect suplimentar semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii edoxabanului, în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale a studiului de fază 3 privind FANV (ENGAGE AF-TIMI 48).

Originea etnică

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale a studiului ENGAGE AF-TIMI 48, expunerea maximă și totală au fost comparabile la pacienții asiatici și la pacienții non-asiatici.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica edoxabanului a fost evaluată la 208 subiecți copii și adolescenți în 3 studii clinice (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE și un studiu FC/FD cu doză unică) folosind un model farmacocinetic populațional (FCPop). În analiza FCPop au fost incluse datele farmacocinetice obținute de la cei 141 de subiecți copii și adolescenți înscrși în Hokusai VTE PEDIATRICS și ENNOBLE-ATE. Expunerea la edoxaban la subiecții copii și adolescenți s-a încadrat în general în intervalul expunerilor observate la pacienții adulți, dar a existat o subexpunere de 20-30% la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani, comparativ cu adulții cărora li s-a administrat edoxaban 60 mg sub formă de comprimate. În Hokusai VTE PEDIATRICS și ENNOBLE-ATE, media geometrică observată a expunerilor minime la edoxaban la populația de copii și adolescenți a fost de 7,8 ng/ml la subiecții cu vârsta cuprinsă între 0 și <6 luni (N = 9), 8,6 ng/ml la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și <2 ani (N = 19), 7,4 ng/ml la subiecții cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani (N = 36), 13,7 ng/ml la subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani (N = 38) și 10,8 ng/ml la subiecții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani (N = 39).

Greutate corporală

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale a studiului ENGAGE AF-TIMI 48 privind FANV, C_{max} și ASC la pacienții cu greutate corporală mediană (55 kg) au crescut cu 40% și, respectiv 13%, comparativ cu pacienții cu o greutate corporală mediană ridicată (84 kg). În cadrul studiilor clinice de fază 3 (pentru ambele indicații de FANV și TEV), pacienților cu greutatea corporală ≤ 60 kg li s-a redus doza de edoxaban cu 50% și au avut o eficacitate similară și sângerare mai redusă, comparativ cu warfarina.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

TP, INR, aPTT și anti-FXa se corelează liniar cu concentrațiile edoxabanului la adulți. S-a observat, de asemenea, o corelație liniară între valorile activității anti-FXa și concentrațiile plasmatice ale edoxabanului la copii și adolescenți, începând de la naștere până la vârsta de 18 ani. În general, relațiile FC-FD au fost similare între pacienții copii și adolescenți, începând de la naștere până la vârsta de 18 ani și pacienții adulți cu TEV. Cu toate acestea, variabilitatea FD a generat o incertitudine considerabilă în evaluarea acestei relații.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea sau fototoxicitatea.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

S-a demonstrat că edoxabanul a provocat hemoragie vaginală la doze mari administrate la șobolan și șoarece, dar nu a avut niciun efect asupra performanței funcției de reproducere la șobolanii adulți.

La șobolan, nu s-au observat efecte asupra fertilității la masculi și femele.

În cadrul studiilor privind funcția de reproducere la animale, la iepure s-a demonstrat o incidență crescută a variațiilor vezicii biliare la o doză de 200 mg/kg, ceea ce reprezintă de aproximativ 65 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de 60 mg/zi, pe baza suprafeței corporale totale exprimată în mg/m². S-a produs o creștere a numărului de avorturi post-implantare la șobolan, la o doză de 300 mg/kg și zi (de aproximativ 49 ori DMRO), și, respectiv, la iepure, la o doză de 200 mg/kg și zi (de aproximativ 65 ori DMRO).

Edoxabanul a fost eliminat în laptele matern la femelele de șobolan aflate în perioada de lactație.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Substanța activă, edoxaban tosilat, persistă în mediu (pentru instrucțiuni privind eliminarea reziduurilor, vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)
Hidroxiopropil celuloză (E463)
Crospovidonă (E1202)
Amidon pregelatinizat (Porumb)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Stearat de magneziu (E470b)

<Cagluen 15 mg comprimate filmate>

Filmul comprimatului

Carmeloză sodică (E466)
Maltodextrină
Glucoză monohidrat
Lecitină (Soia) (E322)
Carbonat de calciu (E170)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

<Cagluen 30 mg comprimate filmate>

Filmul comprimatului

Carmeloză sodică (E466)
Maltodextrină
Glucoză monohidrat
Lecitină (Soia) (E322)
Carbonat de calciu (E170)
Oxid roșu de fer (E172)

<Cagluen 60 mg comprimate filmate>

Filmul comprimatului

Carmeloză sodică (E466)
Maltodextrină
Glucoză monohidrat
Lecitină (Soia) (E322)
Carbonat de calciu (E170)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cagluen este furnizat în ambalaje cu blistere din AluminIU/PVC-PE-PVdC.

<Pentru Cagluen 15 mg comprimate filmate:>

Fiecare ambalaj de Cagluen conține 10 comprimate filmate în blistere transparente, incolore din Al/PVC-PE-PVdC.

<Pentru Cagluen 30 mg și 60 mg comprimate filmate:>

Fiecare ambalaj de Cagluen conține 30 comprimate filmate în blistere transparente, incolore din Al/PVC-PE-PVdC.

Fiecare ambalaj de Cagluen conține 30 comprimate filmate în blistere de tip calendar, transparente, incolore, din Al/PVC-PE-PVd.

Fiecare ambalaj de Cagluen conține 30 x 1 comprimate filmate în blistere transparente, incolore, perforate, cu doze unitare, din Al/PVC-PE-PVdC.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Administrarea prin tuburi enterale este fezabilă folosind tuburi enterale de până la 12Fr și 49 inch lungime. Un comprimat de edoxaban trebuie zdrobit, suspendat în 75 ml de apă și administrat imediat printr-un tub enteral, după care tubul enteral trebuie spălat cu 3 x 55 ml apă rezultată din clătirea mojarului și pistilului. Administrarea trebuie efectuată folosind doar apă. Nu sunt necesare precauții speciale pentru aparținători și profesioniștii din domeniul sănătății.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15772/2025/01

15773/2025/01-03

15774/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2025.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2025