ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕДОКСАКОРД

(EDOKSAKORD)

Склад:

діюча речовина: едоксабан;

1 таблетка містить едоксабану (у формі тозилату моногідрату) 15 мг або 30 мг, або 60 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421); крохмаль прежелатинізований; кросповідон; гідроксипропілцелюлоза; магнію стеарат;

оболонка:

таблетки по 15 мг: Opadry II Orange 32F230000: гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); лактоза, моногідрат; поліетиленгліколь (макрогол); титану діоксид (Е 171); заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172);

таблетки по 30 мг: Opadry II Pink 32F240010: гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); лактоза, моногідрат; поліетиленгліколь (макрогол); титану діоксид (Е 171); заліза оксид червоний (Е 172);

таблетки по 60 мг: Opadry II Yellow 32F220004: гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); лактоза, моногідрат; поліетиленгліколь (макрогол); титану діоксид (Е 171); заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 15 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою від світло-коричневого до коричневого кольору;

таблетки по 30 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою від світло-рожевого до рожевого кольору;

таблетки по 60 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою від світло-жовтого до коричнювато-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Прямі інгібітори фактора Ха. Едоксабан. Код АТХ В01А F03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Едоксабан — високоселективний прямий оборотний інгібітор фактора Ха, серинової протеази, яка є останньою ланкою звичайного каскаду коагуляції. Едоксабан пригнічує вільний фактор Ха та активність протромбінази. Пригнічення фактору Ха в каскаді коагуляції спричиняє зниження вироблення тромбіну, подовжує час згортання крові та зменшує ризик утворення тромбу.

Фармакодинамічні ефекти

Едоксабан забезпечує швидке настання фармакодинамічного ефекту, впродовж 1–2 годин, що відповідає показнику максимальної концентрації в плазмі крові (C_{max}) едоксабану. Фармакодинамічні ефекти, які вимірюються за допомогою аналізу на активність антифактора Ха, є передбачуваними і корелюють з дозою та концентрацією едоксабану. В результаті пригнічення фактора Ха едоксабан також подовжує час згортання при визначенні протромбінового часу (ПЧ) та активованого часткового тромбопластинового часу (аЧТЧ). Зміни, що спостерігаються у показниках згортання крові при застосуванні в терапевтичних дозах, є незначними та надзвичайно варіативними, і їх не рекомендується брати до уваги при моніторингу антикоагуляційного ефекту едоксабану.

Вплив маркерів згортання крові при переході з ривароксабану, дабігатрану або апіксабану на едоксабан

Відомо, що у клінічних фармакологічних дослідженнях здорові пацієнти отримували ривароксабан в дозі 20 мг один раз на добу, дабігатран в дозі 150 мг два рази на добу або апіксабан в дозі 5 мг два рази на добу з наступним застосуванням одноразової дози едоксабану 60 мг на 4-й день. Визначався вплив на ПЧ та інші біомаркери коагуляції (наприклад, активність антифактора Ха, аЧТЧ). Після переходу на едоксабан на 4-й день показник ПЧ був еквівалентним показнику, відміченому на 3-й день застосування ривароксабану та апіксабану. Показники аЧТЧ були вищими після застосування едоксабану з попереднім лікуванням дабігатраном, якщо порівнювати з показниками після лікування лише едоксабаном. Вважається, що це зумовлене залишковим ефектом лікування дабігатраном, однак це не призвело до подовження часу кровотечі.

На основі наведених даних, при переході з цих антикоагулянтів на едоксабан першу дозу едоксабану можна застосувати замість наступної запланованої дози попереднього антикоагулянта (див. розділ «Спосіб застосування і дози»).

Клінічна ефективність і безпека

Профілактика інсульту та системної емболії

Клінічна програма досліджень застосування едоксабану при фібриляції передсердь була розроблена для демонстрації ефективності та безпеки двох груп доз едоксабану порівняно з варфарином для профілактики інсульту і системної емболії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) та помірним або високим ризиком інсульту й системних емболічних явищ. Основною кінцевою точкою ефективності була комбінація інсульту та системних емболічних явищ. До вторинних кінцевих точок ефективності належали: комбінація інсульту, системних емболічних явищ та серцево-судинної смерті; серйозне небажане серцево-

судинне явище (СНССЯ), яке є комбінацією нелетального інфаркту міокарда (ІМ), нелетального інсульту, нелетального системного емболічного явища та смерті з серцево-судинних причин або через кровотечу; комбінація інсульту, системного емболічного явища та смерті з будь-яких причин.

Мета основного аналізу ефективності полягала у тому, щоб продемонструвати, що едоксабан має не нижчу ефективність, ніж варфарин, щодо первинного інсульту або системних емболічних явищ, які виникали впродовж лікування або протягом трьох днів після отримання останньої дози у модифікованій популяції пацієнтів, які почали лікування. Едоксабан у дозуванні 60 мг показав не меншу ефективність, ніж варфарин, щодо основного показника ефективності — інсульту або системного емболічного явища.

Основною кінцевою точкою безпеки були тяжкі кровотечі.

Відмічалося значне зниження ризику тяжких кровотеч, внутрішньочерепних крововиливів та інших видів кровотеч у групі лікування едоксабаном в дозі 60 мг порівняно з групою лікування варфарином.

У групі лікування едоксабаном в дозі 60 мг також спостерігалося значне зменшення кількості летальних кровотеч, порівняно з групою лікування варфарином, що зумовлене в основному зменшенням кількості випадків летальних внутрішньочерепних крововиливів.

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА [ВТЕ (венозна тромбоемболія)]

Клінічна програма досліджень едоксабану при ВТЕ була розроблена з метою демонстрації ефективності і безпеки застосування едоксабану для лікування ТГВ та ТЕЛА і для профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА.

У дослідженні було встановлено, що едоксабан не поступається варфарину за первинним показником ефективності — рецидивами ВТЕ.

Результати щодо ефективності у попередньо визначених основних підгрупах (із застосуванням зниженої дози, за потреби), у тому числі з урахуванням віку, маси тіла, статі та стану функції нирок, відповідали основним результатам стосовно ефективності у всій популяції випробування.

Первинною кінцевою точкою безпеки була клінічно значуща кровотеча (тяжка або нетяжка, але клінічно значуща).

У групі едоксабану спостерігалося значне зниження ризику, порівняно з варфарином, клінічно значущих кровотеч, тяжких кровотеч або клінічно значущих нетяжких кровотеч.

Профілактика інсульту та системної емболії у пацієнтів з НФП з кліренсом креатиніну (КК) > 100 мл/хв

З огляду на сукупність даних щодо пацієнтів з НФП та високим показником КК (> 100 мл/хв), які отримували едоксабан в дозуванні 60 мг, очікуваний щорічний показник ішемічного інсульту/системної емболії становить ≤ 1 %. Збільшення дози едоксабану (більше 60 мг) у пацієнтів із НФП з високим КК (> 100 мл/хв) не забезпечує більший захист від інсульту і може бути пов’язане з посиленням побічних ефектів. Таким чином, цим пацієнтам рекомендується режим прийому едоксабану у дозі 60 мг один раз на добу після ретельної оцінки індивідуального ризику тромбоемболії та кровотечі.

Пацієнти, яким виконується кардіоверсія

Під час досліджень спостерігалася низька частота тяжких і клінічно значущих нетяжких кровотеч та тромбоемболії серед пацієнтів, яким виконувалася кардіоверсія.

Діти

Безпека, ефективність, фармакокінетика та фармакодинаміка едоксабану в пацієнтів від народження до 18 років із ВТЕ та серцевими захворюваннями з ризиком тромботичних подій оцінювалися у двох дослідженнях (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Первинною кінцевою точкою ефективності була сукупна кінцева точка симптоматичного рецидивуючого венозного тромбоемболічного захворювання, смерті внаслідок ВТЕ та відсутності змін або збільшення тромботичного навантаження протягом перших 3 місяців (запланована тривалість лікування становила від 6 до 12 тижнів для дітей від народження до віку менше ніж 6 місяців).

Дози едоксабану були встановлені відповідно до віку та ваги. Зменшення дози було рекомендовано на основі клінічних факторів, включаючи функцію нирок і супутнє застосування інгібіторів P-gp.

Відношення ризиків для групи едоксабану порівняно з контрольною групою стандартного лікування становив 1,01 (95% ДІ: 0,59–1,72). Верхня межа 95% ДІ (1,72) перевищувала попередньо визначену межу не меншої ефективності 1,5, отже, не менша ефективність едоксабану порівняно зі стандартним лікуванням не була підтверджена.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після абсорбції максимальна концентрація едоксабану в плазмі крові досягається впродовж 1–2 годин. Абсолютна біодоступність становить приблизно 62 %. Прийом їжі підвищує максимальну експозицію нерівномірно, проте має мінімальний вплив на загальну силу дії. Едоксабан застосовувався у дослідженнях з їжею і без. Едоксабан погано розчиняється при рівнях pH 6,0 або вище. Супутнє застосування інгібіторів протонної помпи не має суттєвого впливу на силу дії едоксабану.

Розподіл. Едоксабан має двофазний розподіл. Об’єм розподілу становить в середньому 107 л (стандартне відхилення 19,9 л).

Зв’язування з білками плазми крові в умовах *in vitro* складає приблизно 55 %. Немає клінічно значущих накопичень едоксабану (коефіцієнт накопичення 1,14) при дозуванні один раз на день. Рівноважні концентрації досягаються впродовж 3 днів.

Біотрансформація. Переважно у плазмі крові виявляють едоксабан у незміненій формі. Едоксабан метаболізується шляхом гідролізу (опосередкованого карбоксилестеразою 1), кон’югації або окиснення під дією CYP3A4/5 (< 10 %). Едоксабан має три активних метаболіти, основний з яких (M-4) утворюється під час гідролізу, є активним і становить менше 10 % концентрації вихідного препарату у здорових пацієнтів. Концентрація інших метаболітів становить менше 5 %. Едоксабан є субстратом ефлюксного транспортера P-глікопротеїну (P-gp), однак не виступає субстратом транспортерів захоплення, таких як поліпептидний транспортер органічних аніонів OATP1B1, транспортери органічних аніонів OAT1 або OAT3 чи транспортер органічних катіонів OCT2. Його активний метаболіт є субстратом для OATP1B1.

Виведення. У здорових осіб розрахунковий загальний кліренс становить 22 (± 3) л/год; 50 %

препарату виводиться нирками (11 л/год). Нирковий кліренс становить приблизно 35 % застосованої дози. Решту кліренсу забезпечують метаболізм та виведення із жовчовивідних шляхів/кишечника. Період напіввиведення препарату при пероральному застосуванні становить 10–14 годин.

Лінійність. При застосуванні доз від 15 мг до 60 мг едоксабан демонструє приблизно пропорційну дозі фармакокінетику.

Особливі групи

Пацієнти літнього віку

При проведенні популяційного фармакокінетичного аналізу було встановлено, враховуючи показники функції нирок та масу тіла, що вік пацієнта не має додаткового клінічно значущого впливу на фармакокінетику едоксабану.

Порушення функції нирок

Показник AUC (площа під кривою залежності «концентрація — час») у пацієнтів з порушеннями функції нирок легкого (КК > 50–80 мл/хв), помірного (КК 30–50 мл/хв) і тяжкого (КК < 30 мл/хв, діаліз не застосовується) ступеня підвищувався відповідно на 32 %, 74 % і 72 %, якщо порівнювати з пацієнтами з нормальною функцією нирок. У пацієнтів з порушеннями функції нирок змінюється профіль метаболітів і утворюється більша кількість активних метаболітів.

Відмічена лінійна кореляція між концентрацією едоксабану в плазмі крові й активністю антифактора Ха, незалежна від функції нирок.

Пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності, які проходили процедуру перитонеального діалізу, мали на 93 % вищу загальну експозицію, якщо порівнювати зі здоровими особами.

Популяційне фармакокінетичне моделювання свідчить, що експозиція збільшується приблизно вдвоє у пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Активність антифактора Ха залежно від показника КК

Лікування едоксабаном не вимагає регулярного моніторингу — вплив на антикоагулянтну дію можна оцінити за допомогою каліброваного кількісного аналізу на антифактор Ха, який є корисним у виняткових ситуаціях, коли відомості про експозицію едоксабану можуть допомогти у прийнятті клінічних рішень, наприклад у випадку передозування та невідкладних хірургічних втручань.

Після 4-годинного сеансу гемодіалізу відмічалося зменшення загальної експозиції едоксабану менш ніж 9 %.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня тяжкості фармакокінетичні та фармакодинамічні показники були аналогічними до показників, які спостерігалися у контрольній групі здорових осіб. Застосування едоксабану у пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня не вивчалося.

Стать

При проведенні популяційного фармакокінетичного аналізу було встановлено, що стать пацієнта не має додаткового клінічно значущого впливу на фармакокінетику едоксабану.

Етнічне походження

При проведенні популяційного фармакокінетичного аналізу було встановлено, що показники максимальної і загальної експозиції у пацієнтів з Азії і пацієнтів, що не належать до країн Азії, були порівнянними.

Маса тіла

Популяційний фармакокінетиний аналіз показав, що у пацієнтів з низькою масою тіла (55 кг) показники C_{max} і AUC підвищувалися відповідно на 40 % і 13 % порівняно з пацієнтами із середньою вагою (84 кг). У дослідженні (при застосуванні за показаннями НФП і ВТЕ пацієнти з масою тіла ≤ 60 кг отримували дозу едоксабану, знижену на 50 %, при цьому у них відмічалася аналогічна ефективність і менше випадків кровотеч, якщо порівнювати із застосуванням варфарину.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний (ФК/ФД) взаємозв'язок

ПЧ, МНВ (міжнародне нормалізоване відношення), аЧТЧ та антифактор Ха лінійно корелювали з концентрацією едоксабану. Також спостерігалася лінійна кореляція між активністю антифактора Ха та концентрацією едоксабану в плазмі крові у дітей віком від народження до 18 років. Загалом співвідношення ФК/ФД було подібним між педіатричними пацієнтами від народження до 18 років і дорослими пацієнтами з ВТЕ. Однак мінливість ФД породила значну невизначеність в оцінці цього зв'язку.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Для профілактики інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі, вік від 75 років.
- Для лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також для профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих (див. розділ «Особливості застосування» стосовно пацієнтів з ТЕЛА, що мають нестабільні гемодинамічні показники).

Протипоказання.

·——Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу.

· Клінічно значуща активна кровотеча.

· Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі.

· Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявна або нещодавно перенесена виразкова хвороба шлунково-кишкового тракту, наявність злоякісних новоутворень з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесена травма головного чи спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очах, нещодавні внутрішньочерепні кровотечі, діагностоване чи підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, аневризми судин або виражені внутрішньохребтові чи внутрішньочерепні судинні аномалії.

· Неконтрольована тяжка артеріальна гіпертензія.

· Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину (НФГ), низькомолекулярних гепаринів (НМГ) (еноксапарин, далтепарин тощо), похідних гепарину (фондапаринукс тощо), пероральних антикоагулянтів (варфарин, дабігатран, ривароксабан, апіксабан тощо), за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або введення НФГ у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного чи артеріального катетера (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

· Період вагітності або годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Едоксабан переважно абсорбується у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту. Отже, лікарські засоби або захворювання, які збільшують евакуацію зі шлунка та перистальтику кишечнику, здатні зменшувати розчинення й абсорбцію едоксабану.

Інгібітори P-gp (P-глікопротеїну)

Едоксабан є субстратом ефлюксного транспортера P-gp. У фармакокінетичних дослідженнях одночасне застосування едоксабану з інгібіторами P-gp циклоспорином, дронедароном, еритроміцином, кетоконазолом, хінідином або верапамілом призводило до підвищення концентрації едоксабану в плазмі крові.

Одночасне застосування едоксабану з циклоспорином, дронедароном, еритроміцином або кетоконазолом потребує зниження дози до 30 мг один раз на добу.

Одночасне застосування едоксабану з хінідином, верапамілом або аміодароном не потребує зниження дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування едоксабану з іншими інгібіторами P-gp, у тому числі інгібіторами ВІЛ-протеази, не вивчалося.

Едоксабан в дозуванні 30 мг один раз на добу можна застосовувати одночасно з такими інгібіторами P-gp:

– *Циклоспорин:* одночасне застосування одноразової дози циклоспорину 500 мг з одноразовою дозою едоксабану 60 мг підвищувало AUC і C_{max} едоксабану в сироватці крові на 73 % і 74 %

відповідно.

– *Дронедарон* 400 мг 2 рази на добу впродовж 7 днів з одноразовою одночасною дозою едоксабану 60 мг на 5 день підвищувало AUC і C_{max} едоксабану на 85 % і 46 % відповідно.

– *Еритроміцин* 500 мг 4 рази на добу впродовж 8 днів з одноразовою одночасною дозою едоксабану 60 мг на 7 день підвищувало AUC і C_{max} едоксабану на 85 % і 68 % відповідно.

– *Кетоконазол* 400 мг 1 раз на добу впродовж 7 днів з одноразовою одночасною дозою едоксабану 60 мг на 4 день підвищувало AUC і C_{max} едоксабану на 87 % і 89 % відповідно.

Едоксабан в дозуванні 60 мг один раз на добу можна застосовувати одночасно з такими інгібіторами P-gp:

– *Хінідин:* при застосуванні хінідину в дозі 300 мг 1 раз на добу на перший і четвертий день та 3 рази на добу на другий і третій день одночасно з одноразовою супутньою дозою едоксабану 60 мг на 3-й день відмічалося підвищення AUC едоксабану впродовж доби на 77 % і C_{max} на 85 % відповідно.

– *Верапаміл:* при застосуванні верапамілу в дозі 240 мг 1 раз на добу впродовж одинадцяти днів одночасно з одноразовою дозою едоксабану 60 мг на десятий день спостерігалося підвищення AUC і C_{max} едоксабану приблизно на 53 %.

– *Аміодарон:* одночасне застосування аміодарону в дозі 400 мг 1 раз на добу разом з едоксабаном 60 мг 1 раз на добу призводило до підвищення AUC на 40 % і C_{max} на 66 %. Це підвищення не вважалося клінічно значимим. Відомо, що у дослідженні за участі пацієнтів з НФП ефективність і безпека виявилися аналогічними у пацієнтів, які приймали одночасно аміодарон, і тих, що не лікувалися одночасно аміодароном.

– *Кларитроміцин:* кларитроміцин (500 мг двічі на день) протягом 10 днів з одноразовим прийомом дози едоксабану 60 мг на 9 день збільшила AUC та C_{max} едоксабану приблизно на 53% і 27% відповідно.

Індуктори P-gp

Одночасне застосування едоксабану з індуктором P-gp рифампіцином призводило до зниження середнього AUC едоксабану та скорочення періоду напіввиведення з можливим зниженням фармакодинамічних ефектів. Одночасне застосування едоксабану з іншими індукторами P-gp (наприклад фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал або звіробій звичайний) може спричинити зниження концентрацій едоксабану у плазмі крові. Слід з обережністю застосовувати едоксабан одночасно з індукторами P-gp.

Субстрати P-gp

Дигоксин: при застосуванні едоксабану 60 мг один раз на добу впродовж 1–14 днів з супутнім багаторазовим застосуванням дигоксину 0,25 мг два рази на добу (на 8-й і 9-й дні) та 0,25 мг один раз на добу (на 10-й і 14-й дні) відмічалося підвищення C_{max} едоксабану на 17 % без будь-якого значного впливу на AUC або нирковий кліренс в рівноважному стані. Під час вивчення впливу едоксабану на фармакокінетику дигоксину було встановлено, що C_{max} дигоксину збільшується приблизно на 28 %, а AUC — на 7 %. Це підвищення не вважалося клінічно значимим. При застосуванні едоксабану одночасно з дигоксином жодне коригування дози не є необхідним.

Антикоагулянти, антитромбоцитарні засоби, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну/інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (СІЗЗС/ІЗЗН)

Антикоагулянти: одночасне застосування едоксабану з іншими антикоагулянтами протипоказане через підвищення ризику кровотечі (див. розділ «Протипоказання»).

АСК (ацетилсаліцилова кислота): при одночасному застосуванні АСК (100 мг або 325 мг) і едоксабану збільшується час кровотечі. Одночасне застосування високих доз АСК (325 мг) призводило до підвищення показників C_{max} та AUC едоксабану в рівноважному стані. Не рекомендується тривале одночасне застосування високих доз АСК і едоксабану. Одночасне застосування доз АСК понад 100 мг повинне здійснюватися виключно під медичним наглядом.

У випробуваннях допускалося одночасне застосування АСК (в низьких дозах, ≤ 100 мг/добу), інших антитромбоцитарних засобів та тієнопіридинів, результатом якого було збільшення великих кровотеч приблизно у два рази, якщо порівнювати з монотерапією, при цьому відмічалися однакові показники збільшення як у групі застосування едоксабану, так і у групі лікування варфарином (див. розділ «Особливості застосування»). Одночасне застосування низьких доз АСК не впливало на максимальну або загальну силу дії едоксабану після одноразової дози.

Едоксабан можна застосовувати одночасно з низькими дозами АСК (≤ 100 мг/добу).

Інгібітори агрегації тромбоцитів: у випробуванні одночасне застосування монотерапії тієнопіридинами (наприклад клопідогрель) призводило до підвищення частоти клінічно значимих кровотеч, хоча на тлі едоксабану відмічався відносно нижчий ризик, ніж на тлі варфарину (див. розділ «Особливості застосування»).

Досвід застосування едоксабану з подвійною антитромбоцитарною терапією або фібринолітиками є дуже обмеженим. _

НПЗП: одночасне застосування напроксену і едоксабану призводить до подовження часу кровотечі, якщо порівнювати з монотерапією згаданими препаратами. Напроксен не впливає на C_{max} та AUC едоксабану. Відомо, що у клінічних випробуваннях супутнє застосування НПЗП призводило до збільшення кількості випадків клінічно значимих кровотеч. Не рекомендується впродовж тривалого часу застосувати НПЗП з едоксабаном.

СІЗЗС/ІЗЗН: як і при застосуванні інших антикоагулянтів, підвищується ризик кровотечі у пацієнтів при одночасному застосуванні з СІЗЗС або ІЗЗН, що зумовлене впливом останніх на функцію тромбоцитів (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив едоксабану на інші лікарські засоби

Едоксабан підвищував C_{max} дигоксину, що застосовувався одночасно, на 28 %; однак це не вплинуло на AUC. Едоксабан не впливав на C_{max} і AUC хінідину.

Едоксабан знижував C_{max} і AUC верапамілу, який застосовувався одночасно, на 14% і 16% відповідно.

Особливості застосування.

Едоксабан 15 мг не призначається як монотерапія, оскільки це може призвести до зниження ефективності. Це показано лише в процесі переходу з едоксабану в дозі 30 мг [з одним або більше клінічними факторами збільшення експозиції (див. таблицю 1)] на АВК (антагоніст вітаміну К) разом з належною дозою АВК (див. таблицю 2, розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ризик розвитку кровотечі

Едоксабан підвищує ризик кровотечі і може спричиняти тяжкі, потенційно небезпечні для життя, кровотечі. Як і інші антикоагулянти, рекомендується з обережністю застосовувати едоксабан пацієнтам при станах, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. У випадку серйозної кровотечі застосування препарату слід припинити (див. розділи «Передозування» і «Побічні реакції»).

Відомо, що у клінічних дослідженнях кровотечі зі слизових оболонок (наприклад, носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, кровотечі з органів сечостатевої системи) та анемія зустрічались частіше на тлі довготривалої терапії едоксабаном, ніж при лікуванні АВК. Зважаючи на це, додатково до належного клінічного нагляду, у відповідних випадках доцільно проводити лабораторну перевірку показників гемоглобіну/гематокриту з метою виявлення прихованих кровотеч.

Певні категорії пацієнтів, як зазначено нижче, мають підвищений ризик розвитку кровотечі. Такі пацієнти після початку лікування повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення симптомів геморагічних ускладнень та анемії (див. розділ «Побічні реакції»). При будь-якому зниженні рівня гемоглобіну чи артеріального тиску нез’ясованої етіології необхідно виявити джерело кровотечі.

Антикоагулянтний ефект едоксабану не може бути надійно проконтрольований за допомогою стандартних лабораторних обстежень. Немає спеціального засобу зворотної антикоагулянтної дії для едоксабану (див. розділ «Передозування»).

Гемодіаліз значно не впливає на кліренс едоксабану (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку

Одночасне застосування едоксабану й АСК пацієнтам літнього віку потребує обережності через підвищений ризик кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Значення AUC в плазмі крові у пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня (КК > 50–80 мл/хв), помірного ступеня (КК 30–50 мл/хв) та тяжкого ступеня (КК < 30 мл/хв, діаліз не застосовується) підвищувалося, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози).

Пацієнтам з КК < 15 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на діалізі, не рекомендується проводити лікування едоксабаном (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

Функція нирок при НФП

При застосуванні едоксабану відмічена тенденція до зниження ефективності з підвищенням КК

порівняно з належним використанням варфарину (див. розділ «Фармакодинаміка»). Отже пацієнтам з НФП та високим КК слід застосовувати едоксабан виключно після ретельної оцінки індивідуального ризику тромбоемболії та кровотечі.

Оцінка функції нирок: контроль показників КК слід здійснювати на початку лікування у всіх пацієнтів і далі за клінічними показаннями (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Едоксабан не рекомендується застосовувати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

Едоксабан слід застосовувати з обережністю пацієнтам з печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з підвищеними рівнями ферментів печінки (аланінамінотрансфераза/ аспартатамінотрансфераза (АЛТ/АСТ) перевищують верхню межу норми у більше ніж 2 рази) або з рівнем загального білірубіну вище за верхню межу норми в 1,5 раза або більше не залучалися до участі у клінічних дослідженнях. Тому едоксабан слід з обережністю застосовувати для лікування цієї популяції пацієнтів (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»). До початку лікування едоксабаном необхідно провести дослідження функцій печінки. Рекомендується періодично перевіряти функцію печінки у пацієнтів, які лікуються едоксабаном понад один рік.

Припинення лікування через хірургічні та інші втручання

У випадку, якщо антикоагулянтна терапія має бути відмінена для зниження ризику розвитку кровотечі під час хірургічних чи інших процедур, застосування едоксабану слід припинити якомога раніше, щонайменше за 24 години до втручання.

Якщо процедуру не можна відкласти, слід оцінити наявність підвищеного ризику виникнення кровотечі і терміновість втручання. Лікування едоксабаном потрібно відновити після проведення хірургічних чи інших втручань, як тільки досягнуто адекватного гемостазу, при цьому слід враховувати, що антикоагулянтна дія едоксабану проявляється через 1–2 години після застосування.

Якщо під час або після хірургічного втручання неможливий прийом пероральних лікарських засобів, необхідно розглянути можливість парентерального введення антикоагулянту з подальшим переходом на пероральне застосування едоксабану один раз на добу див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Взаємодії з іншими лікарськими засобами, які впливають на згортання крові

Паралельне застосування лікарських засобів, які впливають на згортання крові, збільшує ризик кровотечі. До таких засобів належать АСК, інгібітори агрегації тромбоцитів, інші антитромбоцитарні засоби, фібринолітики, СІЗЗС та НПЗП при тривалому застосуванні (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами, та інші види взаємодій»).

Штучні клапани серця і стеноз мітрального клапана середнього або тяжкого ступеня

Дія едоксабану не вивчалася у пацієнтів зі штучними клапанами серця, у пацієнтів протягом перших 3 місяців після імплантації біопротезуючого клапана серця, з фібриляцією передсердь або без неї, а також у пацієнтів з мітральним стенозом середнього та важкого ступеня. Тому

застосування едоксабану для лікування таких пацієнтів не рекомендується.

Пацієнти, які страждають на ТЕЛА та мають нестабільну гемодинаміку, або пацієнти, які потребують тромболізу чи легеневої емболектомії

Едоксабан не рекомендується застосовувати як альтернативу НФГ пацієнтам, які страждають на ТЕЛА та мають нестабільну гемодинаміку або можуть проходити тромболіз чи легеневу емболектомію, оскільки безпека та ефективність едоксабану у зазначених клінічних ситуаціях не встановлені.

Пацієнти з активним раком

Ефективність та безпека едоксабану при лікуванні та/або профілактиці ВТЕ у пацієнтів з активним раком не встановлені.

Пацієнти з антифосфоліпідним синдромом

Не рекомендується застосування прямих пероральних антикоагулянтів, включаючи едоксабан, пацієнтам із тромбозом в анамнезі з діагностованим антифосфоліпідним синдромом. Зокрема, у пацієнтів, які мають підтверджені позитивні результати тесту для всіх трьох антифосфоліпідних антитіл (вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові антитіла, анти-бета-2-глікопротеїн I антитіла), терапія прямими пероральними антикоагулянтами підвищує ризик повторних тромботичних явищ у порівнянні із таким при терапії АВК.

Лабораторні показники

Незважаючи на те, що лікування едоксабаном не вимагає регулярного моніторингу, вплив на антикоагуляційну дію може бути оцінений шляхом каліброваного кількісного аналізу на антифактор Ха, результати якого можуть допомогти при прийнятті клінічних рішень у певних ситуаціях, наприклад при передозуванні або екстреному хірургічному втручанні (див. розділ «Фармакокінетика»).

Едоксабан подовжує значення стандартних тестів на згортання крові, таких як аналіз на ПЧ, МНВ та аЧТЧ в результаті пригнічення фактора Ха. Однак зміни цих тестів на згортання крові при застосуванні препарату в очікуваному терапевтичному діапазоні є незначними та пояснюються високим ступенем змінності і не є корисними для моніторингу антикоагуляційного ефекту едоксабану.

Допоміжні речовини

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам з такими рідкими спадковими хворобами, як непереносимість галактози, дефіцит лактази або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати даний лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вплив на репродуктивну функцію. Жінки з репродуктивним потенціалом повинні уникати вагітності в період лікування едоксабаном.

Вагітність. Ефективність та безпека застосування едоксабану вагітним жінкам не вивчалася. Результати дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Через

потенційну репродуктивну токсичність, значний ризик виникнення кровотеч та проходження едоксабану через плацентарний бар'єр лікарський засіб Едоксакорд протипоказаний до застосування у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю. Ефективність та безпека застосування едоксабану жінкам у період годування груддю не вивчалася. У ході досліджень на тваринах встановлено, що едоксабан виділяється з грудним молоком. Отже, лікарський засіб Едоксакорд протипоказаний у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»). Необхідно прийняти рішення стосовно припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії.

Фертильність. Спеціальні дослідження з оцінки впливу едоксабану на фертильність людини не проводились. У ході дослідження фертильності самців і самиць щурів не було виявлено жодного впливу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лікарський засіб Едоксакорд не впливає або майже не впливає на швидкість реакції під час керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Профілактика інсульту та системної емболії

Рекомендована доза становить 60 мг едоксабану 1 раз на добу.

Терапія едоксабаном пацієнтів з НФП здійснюється впродовж тривалого часу.

Лікування ТГВ та ТЕЛА, а також профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА (ВТЕ)

Рекомендована доза становить 60 мг едоксабану 1 раз на добу після первинного парентерального застосування антикоагулянту впродовж щонайменше 5 днів (див. розділ «Фармакодинаміка»). Не слід застосовувати одночасно едоксабан і парентеральний антикоагулянт.

Тривалість лікування ТГВ і ТЕЛА (ВТЕ), а також профілактики рецидивів ВТЕ встановлюються індивідуально після ретельної оцінки користі від лікування у порівнянні з ризиком кровотеч (див. розділ «Особливості застосування». Короткострокову терапію (принаймні впродовж 3 місяців) проводять за наявності тимчасових факторів ризику (наприклад, нещодавнє оперативне втручання, травма, іммобілізація), тоді як більш тривалу терапію призначають при існуванні постійних факторів ризику або у випадку ідіопатичного ТГВ чи ТЕЛА.

Рекомендована доза при НФП та ВТЕ становить 30 мг едоксабану 1 раз на добу для пацієнтів з одним чи більше з нижченаведених клінічних факторів:

· ниркова недостатність помірного або тяжкого ступеня (КК 15–50 мл/хв);

· низька маса тіла: ≤ 60 кг;

· одночасне застосування наведених інгібіторів Р-глікопротеїну (P-gp): циклоспорину,

дронедарону, еритроміцину або кетоконазолу.

Таблиця 1. Узагальнені дані щодо дозування при НФП та ВТЕ (ТГВ і ТЕЛА)

Загальні рекомендації щодо дозування	
Рекомендована доза	60 мг едоксабану 1 раз на добу
Рекомендації щодо дозування для пацієнтів з одним або більше з нижченаведених клінічних факторів:	
ниркова недостатність помірного або тяжкого ступеня (КК 15–50 мл/хв)	30 мг 1 раз на добу
низька маса тіла: ≤ 60 кг	
інгібітори P-gp: циклоспорин, дронедарон, еритроміцин, кетоконазол	

Пропуск прийому дози

У разі пропуску прийому дози едоксабану цю дозу необхідно прийняти негайно і наступного дня продовжувати прийом в режимі один раз на добу згідно з рекомендаціями. Не слід приймати подвійну дозу протягом однієї доби, щоб компенсувати пропущену.

Переведення на едоксабан та переведення з едоксабану

Пацієнти з НФП та ВТЕ повинні отримувати безперервну антикоагулянтну терапію. У деяких ситуаціях може виникнути потреба заміни антикоагулянтної терапії (таблиця 2).

Таблиця 2. Заміна лікування антикоагулянтами при НФП та ВТЕ (ТГВ і ТЕЛА)

Переведення на едоксабан

Поточний препарат	Рекомендації
Антагоніст вітаміну К (АВК)	Припинити застосування АВК та почати застосування едоксабану при досягненні рівня МНВ ≤ 2,5
Інші пероральні антикоагулянти, крім АВК · дабігатран · ривароксабан · апіксабан	Припинити застосування дабігатрану, ривароксабану або апіксабану і розпочати прийом едоксабану в момент, коли мала бути прийнята наступна доза перорального антикоагулянту
Парентеральні антикоагулянти	Не слід застосовувати ці лікарські засоби одночасно. Підшкірні антикоагулянти (наприклад, НМГ, фондапаринукс): необхідно припинити підшкірне застосування антикоагулянту та розпочати прийом едоксабану у момент, коли було заплановане наступне підшкірне введення дози антикоагулянту. Внутрішньовенний НФГ: необхідно припинити інфузію та розпочати застосування едоксабану через 4 години.

Переведення з едоксабану

Препарат, на який переходять	Рекомендації
АВК	Існує ймовірність неналежного антикоагулянтного ефекту у період переходу з едоксабану на АВК. При будь-якому переході на альтернативний антикоагулянт має бути забезпечена належна антикоагуляція. *Пероральне застосування:* пацієнтам, які отримують дозу 60 мг, слід призначити дозу едоксабану 30 мг 1 раз на добу разом з належною дозою АВК. Пацієнтам, які отримують дозу 30 мг (через наявність одного чи більше з нижченаведених клінічних факторів: ниркова недостатність помірного або тяжкого ступеня, низька маса тіла або використання разом зі специфічними інгібіторами P-gp), необхідно застосовувати дозу едоксабану 15 мг 1 раз на добу разом з належною дозою АВК. Пацієнти не повинні приймати ударну дозу АВК з метою швидкого досягнення стабільного МНВ на рівні від 2 до 3. Рекомендується розглянути можливість застосування підтримувальної дози АВК, а також враховувати, чи застосовував пацієнт раніше АВК, або використовувати надійний алгоритм лікування за допомогою АВК, який залежить від показників МНВ, згідно з прийнятою місцевою практикою. Після досягнення показника МНВ ≥ 2,0 застосування едоксабану відміняють. Більшість пацієнтів (85 %) досягають МНВ ≥ 2,0 впродовж 14 днів супутнього застосування едоксабану і АВК. Через 14 днів рекомендується відмінити едоксабан і продовжувати підбір дози АВК для досягнення МНВ на рівні від 2 до 3. Впродовж перших 14 днів супутньої терапії рекомендується вимірювати МНВ принаймні 3 рази безпосередньо перед прийомом добової дози едоксабану, щоб звести до мінімуму вплив едоксабану на визначені показники МНВ. Одночасне застосування едоксабану й АВК може підвищувати показники МНВ після прийому дози едоксабану майже на 46 %. *Парентеральне застосування:* припинити застосування едоксабану і ввести парентеральний антикоагулянт та АВК в момент прийому наступної планової дози едоксабану. Після досягнення стабільного показника МНВ ≥ 2,0 застосування парентерального антикоагулянту відміняють і продовжують терапію АВК.
Інші пероральні антикоагулянти, крім АВК	Припинити застосування едоксабану і розпочати терапію іншим антикоагулянтом, який не належить до АВК, в момент наступного планового прийому дози едоксабану.
Парентеральні антикоагулянти	Не слід застосовувати ці лікарські засоби одночасно. Необхідно припинити прийом едоксабану і розпочати застосування парентерального антикоагулянту під час прийому наступної запланованої дози едоксабану.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Перед початком лікування едоксабаном необхідно оцінити функцію нирок у всіх пацієнтів

шляхом визначення показника КК, щоб не застосовувати едоксабан пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності (КК < 15 мл/хв), встановити належну дозу едоксабану для пацієнтів з КК 15–50 мл/хв (30 мг один раз на добу), для пацієнтів з КК > 50 мл/хв (60 мг один раз на добу), а також оцінити доцільність застосування едоксабану пацієнтам з підвищеними показниками КК (див. розділ «Особливості застосування»).

Оцінка функції нирок також має проводитися, коли очікується зміна функції нирок в процесі лікування (наприклад у випадку гіповолемії, дегідратації та у випадку одночасного застосування деяких лікарських засобів).

Функція нирок (КК в мл/хв) визначається за допомогою нижченаведеної формули Кокрофта — Голта:

· Для отримання показників рівня креатиніну в мкмоль/л:



· Для отримання показників рівня креатиніну в мг/дл:



Цей метод рекомендується застосовувати при оцінці рівня КК у пацієнтів до початку і в процесі лікування едоксабаном.

Для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня тяжкості (КК > 50–80 мл/хв) рекомендована доза становить 60 мг едоксабану один раз на добу.

Для пацієнтів з порушенням функції нирок помірного або тяжкого ступеня (КК 15–50 мл/хв) рекомендована доза становить 30 мг едоксабану один раз на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності (КК <15 мл/хв) або пацієнтам, які перебувають на діалізі, не рекомендується застосовувати цей лікарський засіб (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки

Едоксабан протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі (див. розділ «Протипоказання»).

Едоксабан не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Едоксабан слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»); для таких пацієнтів рекомендована доза едоксабану становить 60 мг один раз на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнтів з підвищеними рівнями ферментів печінки (аланінамінотрансфераза (АЛТ) або

аспартаттрансаміназа (АСТ) перевищують верхню межу норми (ВМН) більш ніж у 2 рази) або загального білірубіну (перевищення ВМН в 1,5 раза і більше) не допускали до участі у дослідженнях. Тому лікарський засіб Едоксакорд слід з обережністю застосовувати для лікування цієї групи пацієнтів див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»). Перед початком лікування едоксабаном необхідно провести дослідження функції печінки.

Маса тіла

Для пацієнтів з масою тіла ≤ 60 кг рекомендована доза становить 30 мг едоксабану один раз на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Стать

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Одночасне застосування лікарського засобу Едоксакорд та інгібіторів Р-глікопротеїну (Р-gp)

Для пацієнтів, які одночасно застосовують едоксабан та такі інгібітори Р-gp: циклоспорин, дронедарон, еритроміцин або кетоконазол — рекомендована доза едоксабану становить 30 мг один раз на добу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При одночасному застосуванні аміодарону, хінідину або верапамілу немає потреби у зниженні дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування едоксабану разом з іншими інгібіторами Р-gp, включаючи інгібітори протеази ВІЛ, не вивчалось.

Пацієнти, яким проводять кардіоверсію

Дозволяється розпочинати або продовжувати застосування лікарського засобу Едоксакорд пацієнтам, які можуть потребувати кардіоверсії.

При проведенні кардіоверсії під контролем черезстравохідної ехокардіографії у пацієнтів, які раніше не отримували антикоагулянти, лікування препаратом Едоксакорд починають щонайменше за **2 години** до кардіоверсії для забезпечення адекватного рівня антикоагуляції (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»). Кардіоверсію проводять не пізніше ніж через 12 годин після отримання дози едоксабану в день процедури.

Для всіх пацієнтів, які перенесли кардіоверсію: до проведення кардіоверсії потрібно отримати підтвердження того, що вони приймали едоксабан згідно з призначенням. При вирішенні питання щодо початку та тривалості лікування необхідно враховувати рекомендації щодо застосування антикоагулянтів пацієнтам, які перенесли процедуру кардіоверсії.

Діти

Едоксабан не рекомендується застосовувати дітям і підліткам віком від народження до 18 років із підтвердженою ВТЕ (ТЕЛА та/або ТГВ), оскільки ефективність не встановлена. Доступні дані щодо пацієнтів із ВТЕ описані в розділах «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» та «Побічні реакції».

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Едоксабан можна приймати з їжею чи без їжі (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування цього лікарського засобу для дітей і підлітків віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Передозування едоксабану може призвести до виникнення кровотечі. Досвід випадків передозування дуже обмежений.

Специфічного антидоту, який нейтралізує фармакодинамічний ефект едоксабану, немає.

У разі передозування едоксабану для зменшення всмоктування можна застосувати раннє введення активованого вугілля. Ця рекомендація базується на стандартному лікуванні передозування лікарських засобів та на доступних даних щодо подібних сполук, оскільки використання активованого вугілля для зменшення всмоктування едоксабану спеціально не вивчалось.

Лікування кровотеч. При виникненні ускладнень у вигляді кровотечі слід відкласти введення наступної дози едоксабану або припинити лікування. Період напіввиведення едоксабану становить приблизно 10–14 годин (див. розділ «Фармакокінетика»). Лікування слід призначати індивідуально, залежно від інтенсивності та локалізації кровотечі. У разі потреби слід провести належне симптоматичне лікування, наприклад механічну компресію при інтенсивній кровотечі з носа, хірургічний гемостаз з процедурами контролю кровотечі, відновлення водно-електролітного балансу та гемодинамічну підтримку, переливання крові (еритроцитарної маси або свіжозамороженої плазми, залежно від стану, що виник: анемія або коагулопатія) або тромбоцитів.

Оскільки небезпечну для життя кровотечу неможливо контролювати за допомогою таких заходів, як переливання чи гемостаз, встановлено, що введення 4-факторного концентрату протромбінового комплексу в дозі 50 МО/кг нейтралізує ефект едоксабану через 30 хвилин після завершення інфузії.

Також може розглядатися застосування рекомбінантного фактора VIIa (r-FVIIa). Однак клінічний досвід застосування цього препарату особам, які отримують едоксабан, обмежений.

У разі значної кровотечі може бути потрібною консультація лікаря-гематолога.

Протаміну сульфат і вітамін К не повинні впливати на антикоагулянтну активність едоксабану.

Досвід застосування антифібринолітичних засобів (транексамової кислоти, амінокапронової кислоти) у пацієнтів, які отримують едоксабан, відсутній. Немає наукового обґрунтування доцільності, а також немає досвіду застосування гемостатичних засобів системної дії (десмопресину, апротиніну) особам, які отримують едоксабан. З огляду на високе зв’язування з білками плазми крові очікується, що едоксабан не виводиться з організму шляхом діалізу.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями едоксабану, про які повідомлялося, були носова кровотеча, гематурія та анемія. Кровотеча може виникнути на будь-якій ділянці і може бути важкою, навіть летальною (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, наведені нижче, класифіковані за системами органів (відповідно до MedDRA) та за частотою виникнення: дуже часто (≥1/10); часто (≥ 1/100 – < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100); рідко (≥ 1/10 000 – < 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000); частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних).

З боку системи крові та лімфатичної системи: часто — анемія; *нечасто* — тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: рідко — анафілактичні реакції, алергічний набряк; *нечасто* — гіперчутливість.

З боку нервової системи: часто — запаморочення, головний біль; *нечасто* — внутрішньочерепний крововилив; *рідко* — субарахноїдальний крововилив.

З боку органів зору: нечасто — очний крововилив, крововиливи в кон'юнктиву/склеру.

З боку серця: рідко — крововилив в порожнину перикарду.

З боку судин: нечасто — інші крововиливи.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто — носова кровотеча; *нечасто* — кровохаркання.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто — біль в животі, кровотечі в нижніх і верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, кровотечі у ротовій порожнині/глотці, нудота; *рідко* — перитонеальна кровотеча.

З боку гепатобіліарної системи: часто — підвищення рівня білірубіну крові та гамма-глютамілтрансферази; *нечасто* — підвищення рівня лужної фосфатази крові та трансаміназ.

З боку шкіри та підшкірної тканини: часто — шкірний крововилив у м'які тканини; висип, свербіж; *нечасто* — кропив'янка.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: рідко — крововилив у м'язи (без синдрому компартменту), внутрішньо-суглобовий крововилив.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: часто — макроскопічна гематурія/уретральна кровотеча; *невідомо* – антикоагулянтна нефропатія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: часто — вагінальні кровотечі[1].

Загальні порушення та реакції у місці введення: часто — кровотеча у місці введення препарату.

Лабораторні показники: часто — відхилення від норми показників функціональних печінкових проб.

Травми, отруєння, процедурні ускладнення: нечасто — кровотечі в місці хірургічних процедур; *рідко* — субдуральна кровотеча.

[1]Вагінальні кровотечі, як правило, відмічалися у жінок віком до 50 років і були непоширеними серед жінок віком понад 50 років (за даними досліджень).

Опис окремих побічних реакцій

Геморагічна анемія.

Через фармакологічний механізм дії застосування едоксабану підвищує ризик виникнення внутрішньої або відкритої кровотечі у будь-яких тканинах та органах, що може призводити до постгеморагічної анемії. Ознаки, симптоми та ступінь тяжкості (включаючи можливий летальний наслідок) відрізняються залежно від локалізації та вираженості кровотечі та/або анемії (див. розділ «Передозування»). З досліджень відомо, що кровотечі зі слизових оболонок (наприклад носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, кровотечі з органів сечостатевої системи) та анемія зустрічались частіше при довготривалому лікуванні едоксабаном, ніж при лікуванні АВК. Зважаючи на це, окрім належного клінічного спостереження, у відповідних випадках рекомендується проводити лабораторну перевірку показників гемоглобіну/гематокриту з метою виявлення випадків внутрішніх кровотеч. У певних групах пацієнтів ризик виникнення кровотечі може бути вищим, наприклад у хворих з неконтрольованою тяжкою артеріальною гіпертензією і/або у пацієнтів, які одночасно приймають лікарський засіб, який впливає на згортання крові (див. розділ «Особливості застосування»). Може посилюватись інтенсивність та/або тривалість менструальних кровотеч. Проявами геморагічних ускладнень можуть бути слабкість, блідість, запаморочення, головний біль або набряк нез'ясованої етіології, диспное, шок невідомої етіології.

Повідомлялося про ускладнення, відомі як наслідок тяжкої кровотечі, такі як компартмент-синдром і ниркова недостатність внаслідок гіпоперфузії або нефропатії, пов'язаної з антикоагулянтами. Тому під час оцінки стану пацієнта, якому призначають антикоагулянти, слід зважувати ризик виникнення кровотечі.

Діти

Безпека едоксабану оцінювалась у двох дослідженнях у пацієнтів віком від народження до 18 років з ВТЕ (286 пацієнтів, 145 пацієнтів, які отримували едоксабан) та серцевими захворюваннями з ризиком тромботичних ускладнень (167 пацієнтів, 109 пацієнтів, які отримували едоксабан). Загалом профіль безпеки у дітей був подібним до популяції дорослих пацієнтів. Загалом у 16,6% педіатричних пацієнтів, які отримували едоксабан з приводу ВТЕ, спостерігалися побічні реакції.

Повідомлення про небажані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дозволяють проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Медичні працівники повинні звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua