ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
13.10.2026 № 1576
Реєстраційне посвідчення
№ UA/21469/01/01
UA/21469/01/02
UA/21469/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Едвакс
(Edvax)

Склад:
діюча речовина: едоксабан;
1 таблетка містить едоксабану 15 мг або 30 мг, або 60 мг, що еквівалентно едоксабану тозилату моногідрату 20,205 мг або 40,41 мг, або 80,82 мг відповідно;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кросповідон (тип А), гідроксипропілцелюлоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;
плівкова оболонка: гіпромелоза 2910 (Е 464), тальк (Е 553b), макрогол 8000 (Е 1521), титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172) (для таблеток по 15 мг та по 60 мг), заліза оксид червоний (Е 172) (для таблеток по 15 мг та по 30 мг).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості:
таблетки по 15 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, помаранчевого кольору, із тисненням «15» з одного боку та гладкі з іншого боку;
таблетки по 30 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору, із тисненням «30» з одного боку та гладкі з іншого боку;
таблетки по 60 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору, із тисненням «60» з одного боку та гладкі з іншого боку.

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 активність вільного фактора Ха та активність протромбінази. Інгібування фактора Ха в каскаді коагуляції зменшує утворення тромбіну, подовжує час згортання крові та зменшує ризик утворення тромбів.
Фармакодинамічні ефекти
Едоксабан забезпечує швидке настання фармакодинамічних ефектів (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 передбаченими і корелюють з дозою та концентрацією едоксабану. В результаті

пригнічення фактора Ха едоксабан також подовжує час згортання крові при визначенні таких показників згортання крові, як протромбіновий час (ПЧ) та активований частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ). Зміни, що спостерігаються в цих показниках згортання крові, очікуються при застосуванні терапевтичної дози, однак ці зміни 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 добровольці отримували ривароксабан у дозі 20 мг один раз на добу, дабігатран у дозі 150 мг два рази на добу або апіксабан у 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, зафіксованому 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 зумовлено 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 та дози»).

Клінічна ефективність і безпека

Профілактика інсульту та системної емболії

Клінічна програма досліджень застосування едоксабану для лікування 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 системної емболії.

У ключовому дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 (багатоцентрове рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження з паралельними групами, що визначається на основі настання подій, фаза 3) брали участь 21105 пацієнтів із застійною серцевою недостатністю середнього ступеня, артеріальною гіпертензією, віком ≥ 75 років, цукровим діабетом, інсультом за шкалою $CHADS_2$ 2,8 бала. Ці пацієнти були рандомізовані або в групу лікування едоксабаном 30 мг один раз на добу, або в групу лікування едоксабаном 60 мг один раз на добу, або в групу лікування варфарином. Пацієнтам в обох групах лікування едоксабаном дозу зменшували вдвічі, якщо був наявний один або більше з таких клінічних факторів: помірна ниркова недостатність (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв), низька маса тіла (≤ 60 кг) або одночасне застосування специфічних інгібіторів Р-глікопротеїну (P-gp) (верапаміл, хінідин, дронедарон).

Первинною кінцевою точкою ефективності був результат лікування комбінації інсульту та системних емболічних подій. Вторинні кінцеві точки ефективності включали: сукупність смертності від інсульту, системної емболії та серцево-судинної смерті; велика небажана серцево-судинна подія (ВНССП), яка є сукупністю нефатального інфаркту міокарда (ІМ), нефатального інсульту, нефатальної системної емболічної події та смерті внаслідок серцево-судинної причини або кровотечі; сукупність інсульту, системної емболії та смертності від усіх причин.

Середня тривалість досліджуваної експозиції лікарського засобу в обох групах лікування едоксабаном 60 мг та 30 мг становила 2,5 року. Середній період спостереження в обох групах едоксабану 60 мг і 30 мг становив 2,8 року. Середня експозиція суб'єктів за рік становила 15471 і 15840 для груп лікування едоксабаном 60 мг і 30 мг відповідно, а середня тривалість спостереження за рік становила 19191 та 19216 для груп лікування 60 мг та 30 мг відповідно.

Мета основного аналізу ефективності полягала у тому, щоб продемонструвати, що едоксабан має не нижчу ефективність, ніж варфарин, щодо первинного інсульту або системної емболії,

що виникали під час лікування або протягом трьох днів після отримання останньої дози в популяції модифікованого наміру до лікування. Едоксабан у дозуванні 60 мг показав не меншу ефективність, ніж варфарин, щодо первинної кінцевої точки ефективності — інсульту або системної емболії.

Перевірку переваги проводили протягом усього періоду дослідження. У групі лікування едоксабаном у дозі 60 мг інсульт та системні емболії виникали у меншої кількості пацієнтів, ніж у групі лікування варфарином (1,57 % і 1,80 % у рік відповідно).

Результати щодо смертності від усіх причин (винесений вирок про смерть) у дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 становили 769 (3,99 % на рік) для пацієнтів, які приймали едоксабан у дозі 60 мг (або зменшену дозу 30 мг), порівняно з 836 (4,35 % на рік) у групі лікування варфарином.

Едоксабан у дозі 60 мг (дозу знижено на 30 мг) призводив до нижчого рівня смертності від серцево-судинних захворювань порівняно з варфарином.

Первинною кінцевою точкою безпеки були тяжкі кровотечі.

Спостерігалося значне зниження ризику тяжких кровотеч, внутрішньочерепних крововиливів та інших видів кровотеч у групі лікування едоксабаном у дозі 60 мг порівняно з групою лікування варфарином (2,75 % та 3,43 % на рік відповідно).

У групі лікування едоксабаном у дозі 60 мг також спостерігалося значне зменшення кількості летальних кровотеч, порівняно з групою лікування варфарином (0,21 % та 0,38 %), що зумовлене в основному зменшенням кількості випадків летальних внутрішньочерепних крововиливів.

У дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 спостерігалося значне покращення чистого клінічного результату (перший інсульт, системна емболія, велика кровотеча або смерть внаслідок будь-яких причин; популяція модифікованого наміру до лікування, загальний період дослідження) на користь едоксабану.

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, а також для профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА.

У ключовому дослідженні Hokusai-VTE 8292 пацієнти були рандомізовані для отримання початкової терапії гепарином (еноксапарин або нефракціонований гепарин) з подальшим прийомом едоксабану в дозі 60 мг один раз на добу або препарату порівняння. У групі порівняння пацієнти отримували початкову терапію гепарином одночасно з варфарином, титрованим до цільового міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) від 2,0 до 3,0, а потім лише варфарином. Тривалість лікування становила від 3 до 12 місяців, що визначалося дослідником на підставі клінічних особливостей пацієнта. Більшість пацієнтів, які отримували едоксабан, належали до європеоїдної (69,6 %) та монголоїдної (21,0 %) раси; 3,8 % – до негроїдної, а 5,3 % були віднесені до інших рас. Тривалість терапії становила щонайменше 3 місяці для 3718 (91,6 %) пацієнтів групи лікування едоксабаном проти 3727 (91,4 %) пацієнтів групи лікування варфарином, принаймні 6 місяців для 3495 (86,1 %) пацієнтів, які отримували едоксабан, проти 3491 (85,6 %) пацієнта, який отримував варфарин, та 12 місяців для 1643 (40,5 %) пацієнтів, які отримували едоксабан, проти 1659 (40,4 %) пацієнтів, які отримували варфарин.

Первинною кінцевою точкою ефективності був рецидив симптоматичної ВТЕ, що визначався як комбінація рецидивуючого симптоматичного ТГВ, нелетальної симптоматичної ТЕЛА та летальної ТЕЛА у пацієнтів протягом 12-місячного періоду дослідження. Вторинні результати ефективності включали комбінований клінічний результат рецидиву ВТЕ та смертність внаслідок будь-яких причин.

Едоксабан у дозі 30 мг один раз на добу застосовували пацієнтам з одним або декількома з таких клінічних факторів: помірна ниркова недостатність (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв), низька маса тіла (≤ 60 кг) або одночасне застосування специфічних інгібіторів P-gp.

У дослідженні Hokusai-VTE було встановлено, що едоксабан не поступається варфарину за

первинним показником ефективності — рецидивами ВТЕ, що сталися у 130 з 4118 осіб (3,2 %) у групі едоксабану проти 146 з 4122 осіб (3,5 %) у групі варфарину. У пацієнтів з ТЕЛА (з ТГВ або без неї) у 47 (2,8 %) осіб, які отримували едоксабан, та у 65 (3,9 %) осіб, які отримували варфарин, була рецидивуюча ВТЕ.

Серед пацієнтів, для яких дозу було зменшено до 30 мг (переважно через низьку масу тіла або функцію нирок), 15 (2,1 %) пацієнтів у групі лікування едоксабаном та 22 (3,1 %) пацієнти у групі лікування варфарином мали рецидивуючу ВТЕ.

Вторинна комбінована кінцева точка – рецидив ВТЕ та смерть від усіх причин – спостерігалася у 138 пацієнтів (3,4 %) у групі лікування едоксабаном та у 158 пацієнтів (3,9 %) у групі лікування варфарином.

Результати щодо смертності внаслідок будь-яких причин (винесені вироки про смерть) у дослідженні Hokusai-VTE становили 136 (3,3 %) у пацієнтів, які приймали едоксабан у дозі 60 мг (або знижену дозу 30 мг), на відміну від 130 (3,2 %) пацієнтів, які приймали варфарин.

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

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

У групі лікування едоксабаном спостерігалося значне зниження ризику, порівняно з варфарином для первинної кінцевої точки безпеки — клінічно значущих кровотеч, що є комбінацією тяжких кровотеч або клінічно значущих нетяжких кровотеч, які спостерігались у 349 з 4118 пацієнтів (8,5 %) у групі едоксабану та у 423 з 4122 пацієнтів (10,3 %) у групі варфарину.

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

Спеціальне рандомізоване подвійне сліпе дослідження (Е 314) було проведено за участю 607 пацієнтів з НФП з високим рівнем КК (КК > 100 мл/хв) з основною метою оцінити фармакокінетику (ФК) та фармакодинаміку (ФД) едоксабану в дозі 60 мг один раз на добу проти 75 мг один раз на добу. На додаток до первинної кінцевої точки ФК/ФД, дослідження включало оцінку клінічних кінцевих точок — інсульту та кровотечі – протягом 12-місячного періоду лікування.

Кількість пацієнтів, у яких спостерігалася оцінка комбінованої кінцевої точки ефективності інсульту / транзиторної ішемічної атаки / системної емболії, була обмеженою та включала 2 події інсульту у групі едоксабану 60 мг та 3 інсульти у групі едоксабану 75 мг. Обґрунтовані серйозні кровотечі виникли у 2 пацієнтів у групі едоксабану 60 мг порівняно з 3 пацієнтами у групі едоксабану 75 мг.

На додаток до клінічного випробування Е 314, в 10 європейських країнах було проведено проспективне, багатонаціональне, багатоцентрове, післяреєстраційне, обсерваційне дослідження (ETNA-AF), що охопило 13980 пацієнтів. У цій популяції 1826 осіб мали КК > 100 мл/хв і отримували едоксабан в дозуванні 60 мг відповідно до критеріїв дозування, викладених у інструкції для медичного застосування. Річна частота комбінованого ішемічного інсульту або системної емболії становила 0,39 %/рік, а серйозні кровотечі виникали у 0,73 %/рік.

З огляду на сукупність даних щодо пацієнтів з НФП та високим показником КК (> 100 мл/хв), які отримували едоксабан у дозуванні 60 мг, очікуваний щорічний показник ішемічного інсульту / системної емболії становить ≤ 1 %. Очікується, що 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 реакцій. Таким чином, цим пацієнтам рекомендується режим прийому едоксабану в дозі 60 мг один раз на добу після ретельної оцінки індивідуального ризику тромбоемболії та кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти, яким виконується кардіоверсія

Результати проведеного багатоцентрового, проспективного, рандомізованого, відкритого

дослідження (ENSURE-AF) продемонстрували низьку частоту тяжких і клінічно значущих нетяжких кровотеч та тромбоемболії серед пацієнтів у двох групах лікування (едоксабаном та еноксапарином / варфарином), яким виконувалася кардіоверсія.

Діти

Безпека, ефективність, фармакокінетика та фармакодинаміка едоксабану у дітей віком від народження до 18 років з ВТЕ та кардіологічними захворюваннями з ризиком тромботичних подій оцінювалися у двох дослідженнях фази 3: Hokusai VTE PEDIATRICS та ENNOBLE-ATE (див. розділ «Побічні реакції»).

Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове, контрольоване клінічне дослідження, фаза 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS), було проведено з метою оцінки фармакокінетики та фармакодинаміки едоксабану та порівняння ефективності й безпеки терапії едоксабаном зі стандартною терапією (контрольна група) антикоагулянтами у педіатричних пацієнтів від народження до 18 років з підтвердженою ВТЕ.

Первинною кінцевою точкою ефективності була комбінована кінцева точка симптоматичної рецидивуючої ВТЕ, смерті внаслідок ВТЕ, а також відсутність змін або збільшення тромботичного навантаження протягом першого 3-місячного періоду (запланована тривалість лікування становила від 6 до 12 тижнів для педіатричних пацієнтів від народження до віку менше 6 місяців).

Під час дослідження переваги терапії едоксабаном порівняно зі стандартною терапією антикоагулянтами не було підтверджено.

Первинною кінцевою точкою безпеки була комбінація тяжких кровотеч та клінічно значущих нетяжких кровотеч, що відбувалися протягом основного періоду лікування (3 місяці + 3 дні).

Результати безпеки були порівнянними між групою едоксабану та контрольною групою стандартної терапії антикоагулянтами. Загалом у 3 (2,1 %) пацієнтів у групі едоксабану та 5 (3,5 %) пацієнтів у контрольній групі виник щонайменше один підтверджений випадок тяжкої та клінічно значущої нетяжкої кровотечі протягом основного періоду лікування та після лікування.

Фармакокінетика

Абсорбція. Після абсорбції C_{max} едоксабану в плазмі крові досягається впродовж 1–2 годин після перорального прийому таблеток едоксабану. Абсолютна біодоступність становить приблизно 62 %. Вживання їжі збільшує пікову експозицію едоксабану в деякій мірі, але має мінімальний вплив на загальну експозицію. Едоксабан застосовувався незалежно від вживання їжі у дослідженнях ENGAGE AF-TIMI 48 та Hokusai-VTE, а також у дослідженнях ефективності та безпеки у дітей. Едоксабан погано розчиняється при рівні pH 6,0 або вище. Одночасне застосування інгібіторів протонної помпи не має суттєвого впливу на силу дії едоксабану.

У дослідженні за участю 30 здорових добровольців середні значення AUC та C_{max} для 60 мг едоксабану, що застосовувався у вигляді подрібненої таблетки перорально, змішаної з яблучним пюре, або через назогастральний зонд, розчинений у воді, були біоеквівалентними до інтактної таблетки. Враховуючи передбачуваний, пропорційний дозі, фармакокінетичний профіль едоксабану, результати дослідження біодоступності, отримані в цьому дослідженні, ймовірно, можуть бути застосовані до нижчих доз едоксабану.

Розподіл. Едоксабан має двофазний розподіл. Об'єм розподілу становить у 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 добу. 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 (М-4) утворюється під час гідролізу, є активним і становить менше 10 % концентрації вихідного лікарського засобу у здорових добровольців. Концентрація інших метаболітів становить менше 5 %. Едоксабан є субстратом ефлюксного

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

Лінійність. При застосуванні доз від 15 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

AUC у пацієнтів з порушеннями функції нирок легкого (КК > 50–80 мл/хв), помірного (КК 30–50 мл/хв) і тяжкого (КК < 30 мл/хв, але не перебували на діалізі) ступеня підвищувався на 32 %, 74 % і 72 % відповідно, 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 з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Популяційне фармакокінетичне моделювання свідчить, що експозиція збільшується приблизно вдвоє у пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (КК 15–29 мл/хв) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Хоча лікування едоксабаном не вимагає рутинного моніторингу, вплив на антикоагулянтну терапію можна оцінити за допомогою каліброваного кількісного аналізу на антифактор Ха, який може бути корисним у виняткових ситуаціях, коли відомості про експозицію едоксабану можуть допомогти обґрунтувати клінічні рішення, наприклад при передозуванні та невідкладному хірургічному втручанні (див. також розділ «Особливості застосування»).

4-годинний сеанс гемодіалізу зменшив загальну експозицію едоксабану менш ніж на 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 добровольців. Застосування едоксабану у пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня не вивчалося (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).

Стать

При проведенні популяційного фармакокінетичного аналізу було встановлено, що після врахування маси тіла стать пацієнта не мала додаткового клінічно значущого впливу на фармакокінетику едоксабану.

Етнічне походження

При проведенні популяційного фармакокінетичного аналізу було встановлено, що показники максимальної й загальної експозиції у пацієнтів азіатського та неазіатського походження були порівнянними.

Діти

Фармакокінетику едоксабану оцінювали у 208 педіатричних пацієнтів у трьох клінічних дослідженнях (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE та однодозове дослідження

ФК/ФД) з використанням популяційної фармакокінетичної моделі (PopPK). Фармакокінетичні дані 141 педіатричного пацієнта, який брав участь у дослідженнях Hokusai VTE PEDIATRICS та ENNOBLE-ATE, були включені в аналіз PopPK. Експозиція едоксабану у дітей мала тенденцію знаходитися в межах діапазону експозицій, що спостерігалися у дорослих пацієнтів, але у підлітків віком від 12 до < 18 років спостерігалася недостатня експозиція на 20–30 % порівняно з дорослими, які отримували таблетки едоксабану 60 мг. У дослідженнях Hokusai VTE PEDIATRICS та ENNOBLE-ATE спостережувані геометричні середні мінімальні експозиції едоксабану у дітей становили 7,8 нг/мл у дітей віком від 0 до < 6 місяців (N = 10), 8,6 нг/мл у дітей віком від 6 місяців до < 2 років (N = 19), 7,4 нг/мл у дітей віком від 2 до < 6 років (N = 37), 13,7 нг/мл у дітей віком від 6 до < 12 років (N = 37) та 10,8 нг/мл у дітей віком від 12 до < 18 років (N = 39).

Маса тіла

Популяційний фармакокінетичний 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 масою тіла (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 спостерігалася аналогічна ефективність і менша кількість випадків кровотеч, порівняно із застосуванням варфарину.

Фармакокінетичний / фармакодинамічний взаємозв'язок

ПЧ, МНВ, аЧТЧ та антифактор Ха лінійно корелювали з концентрацією едоксабану у дорослих. Також спостерігалася лінійна кореляція між активністю антифактора Ха та концентрацією едоксабану в плазмі крові у педіатричних пацієнтів від народження до 18 років. Загалом відношення ФК-ФД були подібними між педіатричними пацієнтами від народження до 18 років та дорослими пацієнтами з ВТЕ. Однак варіабельність фармакодинаміки спричинила значну невизначеність в оцінці цього взаємозв'язку.

Клінічні характеристики

Показання

- Профілактика 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.
- Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих (див. розділ «Особливості застосування» щодо пацієнтів з ТЕЛА, що мають нестабільні гемодинамічні показники).

Протипоказання

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.
- Клінічно значуща активна кровотеча.
- Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно значущим 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 офтальмологічна операція, 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), похідних гепарину (фондапаринукс), пероральних антикоагулянтів (варфарин, дабігатран, ривароксабан, апіксабан), за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або коли НФГ призначають 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

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 з інгібіторами ВІЛ-протеази, не вивчалося.

Едоксабан у 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 на 73 % та 74 % відповідно.

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

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

– *Кетоконазол* у дозі 400 мг 1 раз на добу впродовж 7 днів з одноразовою одночасною дозою едоксабану 60 мг на 4-й день підвищувало AUC і C_{max} едоксабану на 87 % та 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 один раз на добу на 1-й і 4-й день та три рази на добу на 2-й і 3-й день одночасно з одноразовою супутньою дозою едоксабану 60 мг на 3-й день спостерігалося підвищення AUC едоксабану протягом 24 годин на 77 % та C_{max} на 85 % відповідно.

– *Верапаміл:* при застосуванні верапамілу в дозі 240 мг один 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 один раз на добу разом з едоксабаном 60 мг один раз на добу призводило до підвищення AUC на 40 % та C_{max} на 66 %. Це підвищення не вважалося клінічно значущим. Відомо, що у дослідженні за участі пацієнтів з НФП ефективність і безпека виявилися аналогічними у пацієнтів, які приймали одночасно аміодарон, і тих, хто не приймав одночасно аміодарон.

– *Кларитроміцин:* кларитроміцин (500 мг двічі на добу) протягом 10 днів з одноразовою супутньою дозою едоксабану 60 мг на 9-й день збільшував AUC та C_{max} едоксабану приблизно на 53 % та 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, із фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом або звіробоєм звичайним) може спричинити зниження концентрації едоксабану у плазмі крові. Слід з обережністю застосовувати едоксабан одночасно з індукторами P-gp.

Субстрати P-gp

Дигоксин. При застосуванні едоксабану в дозі 60 мг один раз на добу впродовж 1–14 днів із 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 (з 10 по 14 дні) спостерігалося підвищення C_{max} едоксабану на 17 % без будь-якого значного впливу на AUC або нирковий кліренс у 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 засоби (НПЗЗ) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну / інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗС / СІЗЗСіН)

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) та едоксабану збільшувався час кровотечі порівняно із застосуванням кожного з лікарських засобів окремо. У разі одночасного застосування високих доз АСК (325 мг) підвищувалися рівноважні C_{max} та AUC едоксабану на 35 % та 32 % відповідно. Не рекомендується тривале одночасне застосування високих доз АСК (325 мг) та едоксабану. Одночасне застосування доз АСК понад 100 мг повинне здійснюватися виключно під медичним наглядом.

У клінічних дослідженнях допускалося одночасне застосування АСК (у 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 спостерігалися однакові показники збільшення як у групі застосування едоксабану, так і у групі лікування варфарином (див. розділ «Особливості застосування»). Одночасне застосування низьких доз АСК (≤ 100 мг) не впливало на пікову або загальну експозицію едоксабану ні після одноразової дози, ні в рівноважному стані.

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

Інгібітори агрегації тромбоцитів. У клінічному дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 було дозволено супутнє застосування монотерапії тієнопіридинами (наприклад, клопідогрелем), що призвело до посилення клінічно значущої кровотечі, хоча ризик кровотечі був меншим при застосуванні едоксабану порівняно з варфарином (див. розділ «Особливості застосування»).

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

НПЗЗ. Одночасне застосування напроксену та едоксабану призводить до подовження часу кровотечі, якщо порівнювати з монотерапією згаданими лікарськими засобами. Напроксен не впливає на C_{max} та AUC едоксабану. Відомо, що у клінічних дослідженнях одночасне застосування НПЗЗ призводило до збільшення кількості випадків клінічно значущих кровотеч. Не рекомендується тривале застосування НПЗЗ з едоксабаном.

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

Вплив едоксабану на інші лікарські засоби

Едоксабан підвищував C_{max} при одночасному застосуванні з дигоксином на 28 %, однак на AUC це не вплинуло. Едоксабан не впливав на C_{max} та AUC хінідину.

Едоксабан знижував C_{max} та AUC при одночасному застосуванні верапамілу на 14 % та 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 лікарського засобу слід припинити (див. розділи «Передозування» та «Побічні реакції»).

Відомо, що у клінічних дослідженнях кровотечі зі слизових оболонок (наприклад, носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, кровотечі з органів сечостатевої системи) та анемія спостерігалися 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 місце 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 з АСК пацієнтам літнього віку потребує обережності через підвищений ризик кровотеч.

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, але не перебували на діалізі) підвищувалося на 32 %, 74 % та 72 % відповідно, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози» щодо зниження дози).

Пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності 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 застосуванням варфарину. 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. також розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

Едоксабан слід з обережністю застосовувати пацієнтам з печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
У клінічних дослідженнях були виключені пацієнти з підвищеним рівнем печінкових ферментів (АЛТ/АСТ > 2 х ВМН) або загального білірубіну ≥ 1,5 х ВМН. Тому едоксабан слід з обережністю застосовувати для лікування цієї популяції пацієнтів (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»). Перед початком 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.
Слід зважити підвищений ризик кровотечі та терміновість втручання при прийнятті рішення про те, чи слід відкласти процедуру до 24 годин після останньої дози едоксабану. 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.

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 СІЗЗСіН, також НПЗЗ 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 біопротезованого клапана серця, з фібриляцією передсердь або без неї, а також у пацієнтів з мітральним стенозом середнього та тяжкого 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 емболектомії легеневої артерії

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

Пацієнти з активними онкологічними захворюваннями

Ефективність та безпека едоксабану при лікуванні та/або профілактиці ВТЕ у пацієнтів з активними онкологічними захворюваннями 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 порівняно з таким при терапії антагоністами вітаміну К.

Лабораторні показники згортання крові

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.

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 лікарського засобу в очікуваному терапевтичному діапазоні є незначними та пояснюються високим ступенем змінності і не є корисними для моніторингу антикоагуляційного ефекту едоксабану.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вплив на репродуктивну функцію. Жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності під час лікування едоксабаном.

Вагітність. Ефективність та безпека застосування едоксабану вагітним жінкам не вивчалася. Результати дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Через потенційну репродуктивну токсичність, підвищений ризик кровотечі та дані про те, що едоксабан проникає через плацентарний бар'єр, лікарський засіб Едвакс протипоказаний до застосування у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю. Ефективність та безпека застосування едоксабану жінкам у період годування груддю не вивчалися. У ході досліджень на тваринах встановлено, що едоксабан виділяється у грудне молоко. Тому лікарський засіб Едвакс протипоказаний у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»). Необхідно прийняти рішення щодо 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 Едвакс не впливає або має незначний вплив 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. Не слід застосовувати одночасно едоксабан і початковий парентеральний антикоагулянт.

Тривалість лікування ТГВ і ТЕЛА (ВТЕ), а також профілактики рецидивів ВТЕ встановлюються індивідуально після ретельної оцінки користі від лікування порівняно 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 один 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 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 (див. таблицю 2).

Таблиця 2

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

Перехід на едоксабан		
Поточний лікарський засіб	Лікарський засіб, на який переходять	Рекомендації
Антагоніст вітаміну К (АВК)	Едвакс	Слід припинити застосування АВК та почати застосування едоксабану при досягненні рівня МНВ ≤ 2,5
Інші пероральні антикоагулянти, крім АВК: • дабігатран • ривароксабан • апіксабан	Едвакс	Слід припинити застосування дабігатрану, ривароксабану або апіксабану і розпочати прийом едоксабану в момент, коли мала бути прийнята наступна доза перорального антикоагулянту
Парентеральні антикоагулянти	Едвакс	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 прийом едоксабану через 4 години

Перехід з едоксабану		
Поточний лікарський засіб	Лікарський засіб, на який переходять	Рекомендації

Едвакс	АВК	Існує ймовірність неналежного антикоагулянтного ефекту у період переходу з едоксабану на АВК. При будь-якому переході на альтернативний антикоагулянт має бути забезпечена безперервна адекватна антикоагулянтна терапія. *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 (КК 15–50 мл/хв), низька маса тіла або застосування 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 навантажувальну 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 $\geq$ 2,0 застосування едоксабану слід припинити. Більшість пацієнтів (85 %) досягають МНВ $\geq$ 2,0 впродовж 14 днів одночасного застосування едоксабану і АВК. Через 14 днів рекомендується припинити прийом едоксабану і продовжувати підбір дози АВК для досягнення МНВ на рівні від 2 до 3. Рекомендується протягом перших 14 днів супутньої терапії вимірювати МНВ принаймні 3 рази безпосередньо перед прийомом добової дози едоксабану, щоб звести до мінімуму вплив едоксабану на визначені показники МНВ. Одночасне застосування едоксабану та АВК може підвищувати показники МНВ після прийому дози едоксабану майже на 46 %. *Парентеральне застосування:* слід припинити прийом едоксабану і ввести парентеральний антикоагулянт та АВК в момент прийому наступної планової дози едоксабану. Після досягнення стабільного показника МНВ $\geq$ 2,0 застосування парентерального антикоагулянту відміняють і продовжують терапію АВК

Едвакс	Інші пероральні антикоагулянти, крім АВК	Слід припинити застосування едоксабану і розпочати прийом іншого антикоагулянту, який не належить до АВК, в момент наступного планового прийому дози едоксабану
Едвакс	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 підвищеним показником КК (див. розділ «Особливості застосування»).

Оцінка функції нирок також має проводитися при підозрі на порушення функції нирок в процесі лікування (наприклад, у випадку гіповолемії, дегідратації, а також у разі супутнього застосування певних лікарських засобів).

Під час клінічної розробки едоксабану для оцінки функції нирок (КК у мл/хв) використовувався метод Кокрофта – Голта. Формула така:

- Для отримання показників рівня креатиніну в мкмоль/л:

$$\frac{1{,}23 \times (140 - \text{вік [років]}) \times \text{маса тіла [кг]} (\times 0{,}85 \text{ для жінок})}{\text{сироватковий креатинін [мкмоль/л]}}$$

- Для отримання показників рівня креатиніну в мг/дл:

$$\frac{(140 - \text{вік [років]}) \times \text{маса тіла [кг]} (\times 0{,}85 \text{ для жінок})}{75 \times \text{сироватковий креатинін [мг/дл]}}$$

Цей метод рекомендується використовувати 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 «Фармакокінетика»).

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 значущим ризиком кровотечі (див. розділ «Протипоказання»).

Едоксабан не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки.

Для пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції печінки рекомендована доза едоксабану становить 60 мг один раз на добу. Едоксабан слід з обережністю застосовувати для

лікування пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції печінки (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).
Пацієнти з підвищеним рівнем 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) були виключені з клінічних досліджень. Тому лікарський засіб Едвакс 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 Едвакс та інгібіторів Р-глікопротеїну (Р-gp)
Для пацієнтів, які одночасно застосовують едоксабан та такі інгібітори P-gp, як 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 лікарського засобу Едвакс разом з іншими інгібіторами P-gp, включаючи інгібітори ВІЛ-протеази, не вивчалось.
Пацієнти, яким проводять кардіоверсію
Дозволяється розпочинати або продовжувати застосування лікарського засобу Едвакс пацієнтам, які можуть потребувати кардіоверсії.
При проведенні кардіоверсії під контролем черезстравохідної ехокардіографії у пацієнтів, які раніше не отримували антикоагулянти, застосування лікарського засобу Едвакс починають щонайменше за 2 години до кардіоверсії для забезпечення адекватного рівня антикоагуляції (див. розділ «Фармакодинаміка»). Кардіоверсію слід проводити не пізніше ніж через 12 годин після прийому дози едоксабану в день процедури.
Для всіх пацієнтів, які перенесли кардіоверсію: перед початком проведення кардіоверсії потрібно отримати підтвердження того, що пацієнт приймав едоксабан згідно з призначенням. При вирішенні питання щодо початку та тривалості лікування необхідно враховувати рекомендації щодо застосування антикоагулянтів пацієнтам, які перенесли процедуру кардіоверсії.
Спосіб застосування
Для перорального застосування.
Едоксабан можна приймати незалежно від вживання їжі (див. розділ «Фармакокінетика»).
Пацієнтам, які не можуть проковтнути цілі таблетки, таблетки Едвакс можна подрібнити, змішати з водою або яблучним пюре і одразу ж прийняти перорально. Альтернативно, таблетки Едвакс можна подрібнити, розчинити у невеликій кількості води та одразу ж ввести через назогастральний зонд або шлунковий зонд для годування, після чого промити водою (див. розділ «Фармакокінетика»).
Подрібнені таблетки Едвакс стабільні у воді та яблучному пюре до 4 годин.

Діти
Едоксабан не рекомендується застосовувати дітям і підліткам віком від народження до 18 років із підтвердженою ВТЕ (ТЕЛА та/або ТГВ), оскільки ефективність цього лікарського засобу не встановлена. Наявні дані щодо пацієнтів із ВТЕ описані в розділах «Фармакологічні властивості» та «Побічні реакції».

Передозування
Передозування едоксабану може призвести до виникнення кровотечі. Досвід щодо випадків

передозування дуже обмежений.
Специфічного антидоту, що нейтралізує цей фармакодинамічний ефект едоксабану або сам лікарський засіб, немає.
У разі передозування едоксабану для зменшення його всмоктування можна розглянути можливість раннього введення активованого вугілля для зменшення абсорбції. Ця рекомендація базується на стандартному лікуванні передозування лікарських засобів та на доступних даних щодо подібних сполук, оскільки застосування активованого вугілля для зменшення всмоктування едоксабану спеціально не вивчалось.
Лікування кровотечі. При виникненні у пацієнта, який отримував едоксабан, ускладнень у вигляді кровотечі введення наступної дози едоксабану слід відкласти або, у разі необхідності, 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 потрібно провести належне симптоматичне лікування, наприклад механічну компресію (наприклад, 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 існує обмежений клінічний досвід застосування цього лікарського засобу у осіб, які приймають едоксабан.
У разі значної кровотечі може бути потрібною консультація лікаря-гематолога.
Очікується, що протаміну сульфат і вітамін К не впливатимуть 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
Профіль безпеки едоксабану ґрунтується на двох проведених дослідженнях фази 3 (21105 пацієнтів з НФП та 8292 пацієнтів з ВТЕ (ТГВ та ТЕЛА), а також на основі після реєстраційного досвіду застосування.
Найчастішими побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням едоксабаном, були носова кровотеча (7,7 %), гематурія (6,9 %) та анемія (5,3 %).
Кровотеча може виникнути у будь-якій локалізації і може бути тяжкою, 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 — внутрішньоочний крововилив, крововиливи в кон'юнктиву / склеру.

З боку серця: рідко — крововилив у порожнину перикарда.
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 у животі, кровотечі в нижніх і верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, кровотечі у ротовій порожнині / глотці, нудота; *рідко* — заочеревинний крововилив.
З боку гепатобіліарної системи: часто — підвищення рівня білірубіну крові, підвищення рівня гамма-глютамілтрансферази; *нечасто* — підвищення рівня лужної фосфатази крові, підвищення рівня 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 — внутрішньом'язовий крововилив (без синдрому компартменту), внутрішньосуглобовий крововилив.
З боку нирок і сечовивідних шляхів: часто — макроскопічна гематурія / уретральна кровотеча; *частота невідома* — нефропатія, пов'язана із застосуванням антикоагулянтів.
З боку репродуктивної системи та молочних залоз: часто — вагінальні кровотечі[1].
Загальні порушення та реакції у місці введення: часто — кровотеча у місці проколу.
Лабораторні показники: часто — відхилення від норми показників функціональних печінкових проб.
Травми, отруєння, процедурні ускладнення: нечасто — кровотечі в місці хірургічного втручання; *рідко* — субдуральна кровотеча, процедурна кровотеча.
[1]Частота повідомлень базується на жіночій популяції в клінічних дослідженнях. Про вагінальні кровотечі найчастіше повідомлялося у жінок віком до 50 років, тоді як у жінок віком понад 50 років вони були нечастими.

Опис окремих побічних реакцій
Геморагічна анемія
Завдяки фармакологічному механізму 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»). У клінічних дослідженнях кровотечі зі слизової оболонки (наприклад, носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, кровотечі з органів сечостатевої системи) та анемія спостерігалися 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 прихованих кровотеч. У певних групах пацієнтів ризик виникнення кровотечі може бути вищим, наприклад у пацієнтів з неконтрольованою тяжкою артеріальною гіпертензією та/або у пацієнтів, які одночасно приймають лікарський засіб, який впливає на гемостаз (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 із застосуванням антикоагулянтів, при застосуванні едоксабану. Тому під час оцінки стану пацієнта, якому призначають антикоагулянти, слід зважувати ризик виникнення кровотечі.
Діти
Безпеку едоксабану оцінювали у двох дослідженнях 3 фази (Hokusai VTE PEDIATRICS та ENNOBLE-ATE) у пацієнтів дитячого віку від народження до 18 років з ВТЕ (286 пацієнтів, 145 пацієнтів отримували едоксабан) та серцевими захворюваннями з ризиком тромботичних подій (167 пацієнтів, 109 пацієнтів, які отримували едоксабан). Загалом профіль безпеки у

дітей був подібним до профілю безпеки у дорослих пацієнтів (див. таблицю 3). Загалом у 16,6 % пацієнтів дитячого віку, які отримували едоксабан з приводу ВТЕ, спостерігалися побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці, у недоступному для дітей місці. Цей лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

Упаковка

По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

Дженефарм СА.
Олфа АС.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

18-й км Маратонос Авеню, Палліні, 15351, Греція.
Вулиця Рупніцу 5, Олайне, 2114, Латвія.

Заявник

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА».

Місцезнаходження заявника

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

У разі виникнення побічних реакцій або запитань щодо безпеки та ефективності застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.

Дата останнього перегляду 13.10.2026