

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Roteas 15 mg comprimate filmate. Roteas 30 mg comprimate filmate. Roteas 60 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ: **Roteas 15 mg comprimate filmate** Fiecare comprimat filmat de 15 mg conține edoxaban 15 mg (sub formă de tosilat). **Roteas 30 mg comprimate filmate** Fiecare comprimat filmat de 30 mg conține edoxaban 30 mg (sub formă de tosilat). **Roteas 60 mg comprimate filmate** Fiecare comprimat filmat de 60 mg conține edoxaban 60 mg (sub formă de tosilat). Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ: Comprimat filmat. **Roteas 15 mg comprimate filmate** Comprimate filmate rotunde (cu diametru de 6,7 mm), de culoare portocaliu, gravate cu „DSC L15”. **Roteas 30 mg comprimate filmate** Comprimate filmate rotunde (cu diametru de 8,5 mm), de culoare roz, gravate cu „DSC L30”. **Roteas 60 mg comprimate filmate** Comprimate filmate rotunde (cu diametru de 10,5 mm), de culoare galben, gravate cu „DSC L60”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice: Roteas este indicat în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥ 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente. Roteas este indicat în tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea TVP și EP recurente la adulți (vezi pct. 4.4 pentru pacienți cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic).

4.2 Doze și mod de administrare: Doze: *Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice:* Doza recomandată este de edoxaban 60 mg o dată pe zi. Tratamentul cu edoxaban la pacienții cu FANV trebuie continuat pe termen îndelungat. *Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente (TEV):* Doza

recomandată este de edoxaban 60 mg o dată pe zi, după administrarea inițială de anticoagulante parenterale timp de cel puțin 5 zile (vezi pct. 5.1). Edoxabanul și anticoagulantul parenteral inițial nu trebuie administrate concomitent. Durata tratamentului pentru TVP și EP (tromboembolie venoasă (TEV)) și pentru prevenirea TEV recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic (vezi pct. 4.4). O durată scurtă a tratamentului (de cel puțin 3 luni) trebuie să se bazeze pe factorii de risc tranzitorii (de exemplu intervenție chirurgicală recentă, traumatism, imobilizare), iar duratele mai prelungite trebuie să se bazeze pe factorii de risc permanenți sau pe caracterul idiopatic al TVP sau EP. Pentru FANV și TEV, doza recomandată este de edoxaban 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici:

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

Tabelul 1: Rezumatul dozelor în caz de FANV și TEV (TVP și EP).

Ghid rezumativ privind administrarea dozelor		
Doza recomandată		edoxaban 60 mg o dată pe zi
Doza recomandată pentru pacienții cu unul sau mai mulți dintre factorii clinici următori:		
Insuficiență renală	Moderată sau severă (CrCL 15–50 ml/min)	edoxaban 30 mg o dată pe zi
Greutate corporală scăzută	≤ 60 kg	
Inhibitori ai gp P	Ciclosporină, dronedaronă, eritromicină, ketoconazol	

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

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

Tabelul 2: Comutarea tratamentului anticoagulant.

Comutarea la Roteas (edoxaban)		
De la	La	Recomandări
Antagonist al vitaminei K (AVK)	Edoxaban	Se întrerupe AVK și se începe administrarea edoxabanului atunci când raportul internațional normalizat (INR) este $\leq 2,5$.
Anticoagulante orale, altele decât AVK <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroxaban • apixaban 	Edoxaban	Se întrerupe administrarea dabigatran, rivaroxaban sau apixaban și se începe administrarea edoxabanului în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de anticoagulant oral (vezi pct. 5.1).
Anticoagulante parenterale	Edoxaban	Aceste medicamente nu trebuie administrate simultan. Anticoagulant subcutanat (cum sunt: heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), fondaparină): Se întrerupe anticoagulantul subcutanat și se începe edoxabanul în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de anticoagulant subcutanat.
		Heparină nefracționată (HNF) intravenoasă: Se întrerupe perfuzia și se începe edoxaban după 4 ore.

Comutarea de la edoxaban

De la	La	Recomandări
Edoxaban	AVK	<p>Există potențialul de anticoagulare inadecvată în timpul tranziției de la edoxaban la AVK. În timpul oricărei tranziții la un anticoagulant alternativ, trebuie să se asigure anticoagularea adecvată continuă.</p> <p>Opțiunea orală: Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent o doză de 60 mg, se administrează o doză de edoxaban de 30 mg o dată pe zi, împreună cu o doză corespunzătoare de AVK. Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent o doză de 30 mg (pentru unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: insuficiență renală moderată până la severă (ClCr 15-50 ml/minut), greutate corporală scăzută sau utilizarea împreună cu anumiți inhibitori ai gp P), se administrează o doză de edoxaban de 15 mg o dată pe zi, împreună cu o doză corespunzătoare de AVK.</p> <p>Pacienților nu trebuie să li se administreze o doză de încărcare de AVK pentru atingerea rapidă a unei valori stabile a INR cuprinse între 2 și 3. Se recomandă a se avea în vedere doza de întreținere de AVK și dacă pacientului i s-a administrat anterior AVK sau utilizarea algoritmului de tratament valabil pe bază de AVK în funcție de valoarea INR, în conformitate cu practica locală.</p>

Comutarea de la edoxaban (continuare)

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

Categorii speciale de pacienți: *Vârstnici:* Nu este necesară reducerea dozei (vezi pct. 5.2). *Insuficiență renală:* Funcția renală trebuie evaluată în cazul tuturor pacienților, prin calcularea ClCr înainte de inițierea tratamentului cu edoxaban, pentru a exclude pacienții cu boală renală în stadiu terminal (adică, ClCr < 15 ml/minut), pentru a utiliza doza corectă de edoxaban la pacienții cu ClCr 15 – 50 ml/minut (30 mg o dată pe zi), la pacienții cu ClCr > 50 – 80 ml/minut (60 mg o dată pe zi), precum și pentru a decide asupra utilizării edoxabanului la pacienți cu valori crescute ale clearance-ului creatininei (vezi pct. 4.4). De asemenea, funcția renală trebuie evaluată atunci când se suspectează o modificare a funcției renale în timpul tratamentului (de exemplu, hipovolemie, deshidratare, precum

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

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

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{vârsta [ani]}) \times \text{greutatea [kg]} (\times 0,85 \text{ în cazul femeilor})}{\text{creatinină serică } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Pentru creatinină în mg/dl:

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

Această metodă este recomandată pentru evaluarea valorilor ClCr ale pacienților înainte și în timpul tratamentului cu edoxaban. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (ClCr > 50 – 80 ml/minut), doza de edoxaban recomandată este de 60 mg o dată pe zi. La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (ClCr 15 – 50 ml/minut), doza de edoxaban recomandată este de 30 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2). La pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) (ClCr < 15 ml/minut) sau cărora li se efectuează dializă, administrarea edoxabanului nu este recomandată (vezi pct. 4.4. și 5.2). *Insuficiența hepatică:* Edoxabanul este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică severă, administrarea edoxabanului nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, doza de edoxaban recomandată este de 60 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2). Edoxabanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4). Pacienții cu concentrații crescute ale enzimelor hepatice (alanin aminotransferază (ALT) sau aspartat aminotransferază (AST) >2 x limita superioară a normalului (LSN)) sau cu bilirubinemie totală $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, edoxabanul trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Înainte de inițierea tratamentului cu edoxaban, trebuie să se efectueze analize ale funcției hepatice. *Greutatea corporală:* Pentru pacienții cu greutatea corporală ≤ 60 kg, doza de edoxaban recomandată este de 30 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2). *Sex:* Nu este necesară reducerea dozei (vezi pct. 5.2). *Utilizarea concomitentă a Roteas cu inhibitori ai glicoproteinei P (gp P):* La pacienții cărora li se administrează concomitent Roteas și următorii inhibitori ai gp P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol, doza de Roteas recomandată este de 30 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.5). Nu sunt necesare reduceri ale dozei în cazul administrării concomitente de amiodaronă, chinidină sau verapamil (vezi pct. 4.5). Utilizarea Roteas împreună cu alți inhibitori ai gp P, inclusiv inhibitori ai proteazei HIV nu a fost studiată. *Copii și adolescenți:* Siguranța și eficacitatea edoxabanului la copiii și adolescenții cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. *Pacienți supuși cardioversiei:* Roteas poate fi inițiat sau continuat la pacienții care ar putea necesita cardioversie. Pentru cardioversia ghidată cu ecocardiogramă transesofagiană (ETE) la pacienții netratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu Roteas trebuie început cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie, pentru a asigura anticoagularea adecvată (vezi pct. 5.1 și 5.2). Cardioversia trebuie să se efectueze la nu mai târziu de 12 ore după administrarea dozei de Roteas în ziua procedurii. **Pentru toți pacienții supuși cardioversiei:** Trebuie să se solicite confirmarea că pacientul a luat Roteas conform prescripției, înainte de cardioversie. Deciziile cu privire la inițierea și durata tratamentului trebuie să re-

specte ghidurile existente pentru tratamentul cu anticoagulante la pacienții supuși cardioversiei.

Mod de administrare: Administrare orală. Edoxabanul poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatele de Roteas pot fi zdrobite și amestecate cu apă sau cu piure de mere și administrate imediat pe cale orală (vezi pct. 5.2). Ca alternativă, comprimatele de Roteas pot fi zdrobite și suspendate într-o cantitate mică de apă și administrate imediat prin intermediul unei sonde gastrice, după care trebuie purjate cu apă (vezi pct. 5.2). Comprimatele zdrobite de Roteas sunt stabile în apă și în piure de mere timp de până la 4 ore.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sângerare activă, semnificativă din punct de vedere clinic.
- Afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc de sângerare relevant din punct de vedere clinic.
- Leziune sau condiție considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastro-intestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă cerebrală, spinală sau oftalmică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, aneurisme vasculare sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.
- Hipertensiune arterială severă necontrolată.
- Tratament concomitent cu orice alte anticoagulante, de exemplu HNF, HGMM (enoxaparina, dalteparina etc.), derivate de heparină (fondaparina etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, rivaroxaban, apixaban etc.), exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant oral (vezi pct. 4.2) sau când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial (vezi pct. 4.5).
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Avertizări speciale și precauții în utilizare

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

Riscul hemoragic: Edoxabanul crește riscul de sângerare și poate cauza sângerare gravă, potențial letală. Similar altor anticoagulante, se recomandă ca edoxabanul să fie utilizat cu precauție la pacienții cu risc crescut de hemoragie. Administrarea edoxabanului trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.8 și 4.9). În studiile clinice au fost observate hemoragiile ale mucoaselor (de exemplu epistaxis, hemoragie gastro-intestinală, genito-

urinară) și anemie mai frecvent în timpul tratamentului de lungă durată cu edoxaban comparativ cu tratamentul cu AVK. Astfel, în plus față de supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei / hematocritului ar putea fi de valoare pentru a detecta hemoragiile oculte, dacă se consideră adecvat pentru a fi astfel urmărite. Așa cum se detaliază în continuare, există câteva subgrupuri de pacienți cu risc crescut de sângerare. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8). Orice scădere inexplicabilă a hemoglobinei sau a tensiunii arteriale trebuie să ducă la depistarea locului de sângerare. Efectul anticoagulant al edoxabanului nu poate fi monitorizat în mod fiabil prin testarea standard de laborator. Nu este disponibil un antagonist specific al efectului anticoagulant al edoxabanului (vezi pct. 4.9). Hemodializa nu contribuie în mod semnificativ la clearance-ul edoxabanului (vezi pct. 5.2).

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

Insuficiența renală: Aria de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp (ASC) pentru subiecții cu insuficiență renală ușoară (ClCr > 50-80 ml/minut), moderată (ClCr 30-50 ml/minut) și severă (ClCr < 30 ml/minut, dar cărora nu li se efectuează dializă) a crescut cu 32%, 74% și, respectiv, 72%, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2 pentru informații privind reducerea dozei). La pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau cărora li se efectuează dializă, administrarea Roteas nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Funcția renală în FANV: S-a observat o tendință de reducere a eficacității direct proporțională cu creșterea ClCr în cazul edoxabanului, comparativ cu warfarina bine-gestionată (vezi pct. 5.1 pentru ENGAGE AF TIMI 48 și datele suplimentare provenite din studiile E314 și ETNA-AF). Edoxabanul trebuie să se utilizeze la pacienții cu FANV și valori ridicate ale ClCr numai după o evaluare atentă a riscului tromboembolic și hemoragic individual. Evaluarea funcției renale: ClCr trebuie să se monitorizeze la începutul tratamentului în cazul tuturor pacienților și, ulterior, după cum este indicat din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2).

Insuficiența hepatică: Edoxabanul nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5.2). Edoxabanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2). Pacienții cu concentrații crescute ale enzimelor hepatice (ALT/AST >2 x LSN) sau cu bilirubinemie totală $\geq 1,5$ x LSN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, edoxabanul trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Înainte de inițierea tratamentului cu edoxaban, trebuie să se efectueze analize ale funcției hepatice. La pacienții tratați cu edoxaban pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice.

Întreruperea administrării pentru intervenție chirurgicală și alte intervenții: Dacă anticoagularea trebuie întreruptă pentru a reduce riscul de sângerare asociat cu intervențiile chirurgicale și alte proceduri, administrarea edoxabanului trebuie întreruptă cât mai curând posibil și, preferabil, cu cel puțin 24 ore înainte de procedură. În luarea deciziei de a amâna o procedură până la 24 ore după ultima doză de edoxaban, trebuie evaluat riscul

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

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

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

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

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

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

Parametri de laborator ai coagulării: Cu toate că tratamentul cu edoxaban nu necesită monitorizare de rutină, poate fi efectuată o estimare a efectului anticoagulant cu o determinare cantitativă calibrată de anti-factor Xa (anti-FXa), ceea ce poate ajuta deciziile clinice în situații particulare, de exemplu supradozajul și intervenția chirurgicală de urgență (vezi și pct. 5.2). Edoxabanul prelungeste testele de coagulare standard, cum sunt timpul de protrombină (TP), INR-ul și timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT), ca rezultat al inhibării factorului Xa (FXa). Cu toate acestea, modificările observate în aceste teste de coagulare, la doza terapeutică așteptată, sunt mici, au un grad mare de variabilitate și nu sunt utile în monitorizarea efectului anticoagulant al edoxabanului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Inhibitorii gp-P: Edoxabanul este un substrat pentru transportorul de eflux gp P. În cadrul studiilor farmacocinetice (FC), administrarea concomitentă a edoxabanului cu inhibitori ai gp P, ciclosporină, dronedaronă, eritromicină, ketoconazol, chinidină sau verapamil, a avut ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice ale edoxabanului. Utilizarea concomitentă a edoxabanului cu ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol impune o scădere a dozei la 30 mg o dată pe zi. Utilizarea concomitentă a edoxabanului cu ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol impune o scădere a dozei la 30 mg o dată pe zi. Utilizarea concomitentă a edoxabanului cu chinidină, verapamil sau amiodaronă nu impune scăderea dozei pe baza datelor clinice (vezi pct. 4.2).

Utilizarea edoxabanului împreună cu alți inhibitori ai gp P, inclusiv inhibitori ai proteazei virusului imunodeficienței umane (HIV), nu a fost studiată.

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

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

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

- *Chinidină:* Administrarea de chinidină 300 mg o dată pe zi în zilele 1 și 4 și de trei ori pe zi în zilele 2 și 3, împreună cu o doză concomitentă unică de edoxaban 60 mg în ziua 3, a crescut ASC pentru edoxaban pe parcursul a 24 ore cu 77% și, respectiv, C_{max} pentru edoxaban cu 85%.
- *Verapamil:* Administrarea de verapamil 240 mg o dată pe zi timp de 11 zile, împreună cu o doză concomitentă unică de edoxaban 60 mg în ziua 10, a crescut ASC și C_{max} pentru edoxaban cu aproximativ 53%.

- *Amiodaronă*: Administrarea concomitentă de amiodaronă 400 mg o dată pe zi și edoxaban 60 mg o dată pe zi a crescut ASC cu 40% și C_{max} cu 66%. Acest lucru nu a fost considerat semnificativ din punct de vedere clinic. În cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48 privind FANV, rezultatele de eficacitate și siguranță au fost similare la subiecții cu sau fără administrare concomitentă de amiodaronă.

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

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

Anticoagulante, antiagregante plachetare, AINS și ISRS/IRSN: *Anticoagulante:* Administrarea concomitentă a edoxabanului împreună cu alte anticoagulante este contraindicată, din cauza riscului crescut de sângerare (vezi pct. 4.3). *AAS:* Administrarea concomitentă de AAS (100 mg sau 325 mg) și edoxaban a crescut timpul de sângerare în raport cu oricare dintre aceste medicamente administrate în monoterapie. Administrarea concomitentă a unei doze ridicate de AAS (325 mg) a crescut C_{max} și ASC la starea de echilibru pentru edoxaban cu 35% și, respectiv, cu 32%. Administrarea concomitentă cronică a dozelor crescute de AAS (325 mg) împreună cu edoxaban nu este recomandată. Administrarea concomitentă a dozelor de AAS mai mari de 100 mg trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală. În cadrul studiilor clinice, utilizarea concomitentă de AAS (doză scăzută ≤ 100 mg/zi), alte medicamente antiagregante plachetare și tienopiridine a fost permisă și a avut ca rezultat o creștere de aproximativ 2 ori a sângerării majore, comparativ cu absența utilizării concomitente, deși aceasta a apărut într-o măsură similară în grupurile cu edoxaban și cele cu warfarină (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a unei doze scăzute de AAS (≤ 100 mg) nu a afectat expunerea maximă sau totală a edoxabanului, nici după doza unică, nici la starea stabilă. Edoxabanul poate fi administrat concomitent cu doze scăzute de AAS (≤ 100 mg/zi). *Inhibitori ai trombocitelor:* În cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48, utilizarea concomitentă a monoterapiei cu tienopiridine (de exemplu, clopidogrel) a fost permisă și a avut ca rezultat o creștere a sângerării, relevantă din punct de vedere clinic, deși s-a înregistrat un risc de sângerare mai scăzut în asocieră cu edoxabanul, comparativ cu warfarina (vezi pct. 4.4). Experiența privind utilizarea edoxabanului împreună cu tratamentul antiplachetar dual sau cu medicamente fibrinolitice este foarte limitată. *AINS:* Administrarea concomitentă a naproxenului și edoxabanului a crescut timpul de sângerare în raport cu oricare dintre aceste medicamente administrate

în monoterapie. Naproxen nu a avut niciun efect asupra C_{max} și ASC pentru edoxaban. În cadrul studiilor clinice, administrarea concomitentă de AINS a avut ca rezultat o creștere a sângerării, relevantă din punct de vedere clinic. Utilizarea cronică de AINS împreună cu edoxaban nu este recomandată. *ISRS/IRSN*: Ca și în cazul altor anticoagulante, există posibilitatea ca pacienții să prezinte risc crescut de sângerare în cazul utilizării concomitente cu ISRS sau IRSN din cauza efectului raportat al acestora asupra trombocitelor (vezi pct. 4.4).

Efectul edoxabanului asupra altor medicamente: Edoxabanul a crescut C_{max} pentru digoxina administrată concomitent cu 28%; cu toate acestea, ASC nu a fost afectată. Edoxabanul nu a avut niciun efect asupra C_{max} și ASC pentru chinidină. Edoxabanul a scăzut C_{max} și ASC pentru verapamilul administrat concomitent cu 14% și, respectiv, 16%.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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

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

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

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

4.7 Efectele asupra capacității de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje

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

4.8 Reacții adverse: Rezumatul profilului de siguranță: Profilul de siguranță al edoxabanului se bazează pe două studii de fază 3 (21 105 pacienți cu FANV și 8292 de pacienți cu TEV (TVP și EP)) și pe experiența după punerea pe piață. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în asociere cu tratamentul cu edoxaban sunt epistaxis (7,7%), hematurie (6,9%) și anemie (5,3%). *Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel:* Tabelul 3 oferă o listă a reacțiilor adverse observate în cadrul a două studii-pivot de fază 3, la care au participat pacienți cu TEV

și cu FANV, combinate pentru ambele indicații, și a reacțiilor adverse la medicament identificate după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt clasificate conform categoriilor MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse pentru FANV și TEV.

Aparate/sisteme/organe	Frecvența
Tulburări hematologice și limfatice Anemie Trombocitopenie	Frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar Hipersensibilitate Reacție anafilactică Edem alergic	Mai puțin frecvente Rare Rare
Tulburări ale sistemului nervos Amețeală Cefalee Hemoragie intracraniană (HIC) Hemoragie subarahnoidiană	Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Rare
Tulburări oculare Hemoragie conjunctivală/sclerală Hemoragie intraoculară	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace Hemoragie pericardică	Rare
Tulburări vasculare Alte hemoragii	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Epistaxis Hemoptizie	Frecvente Mai puțin frecvente

Tulburări gastro-intestinale Durere abdominală Hemoragie la nivelul tractului GI inferior Hemoragie la nivelul tractului GI superior Hemoragie orală/faringiană Greață Hemoragie retroperitoneală	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Rare
Tulburări hepatobiliare Creșterea bilirubinemiei Creșterea concentrațiilor de gammaglutamiltransferază Creșterea concentrațiilor sanguine de fosfatază alcalină Creșterea concentrațiilor de transaminaze	Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Hemoragie la nivelul țesuturilor cutanate moi Erupție cutanată tranzitorie Prurit Urticarie	Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Hemoragie intramusculară (fără sindrom de compartiment) Hemoragie intraarticulară	Rare Rare
Tulburări renale și ale căilor urinare Hematurie macroscopică/hemoragie uretrală	Frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului Hemoragie vaginală ¹	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Hemoragie la locul puncției	Frecvente
Investigații diagnostice Rezultate anormale la testele funcției hepatice	Frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate Hemoragie la locul intervenției chirurgicale Hemoragie subdurală Hemoragie procedurală	Mai puțin frecvente Rare Rare

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate: *Anemie hemoragică:* Din cauza modului farmacologic de acțiune, utilizarea edoxabanului poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare evidentă sau ascunsă din orice țesut sau organ, cu determinarea unei anemii post-hemoragice. Semnele, simptomele și severitatea (inclusiv un final letal) vor varia în funcție de localizarea, intensitatea sau gradul de extindere al hemoragiei/anemiei (vezi pct. 4.9 Controlul sângerării). În studiile clinice, în timpul tratamentului pe termen lung cu edoxaban, comparativ cu tratamentul cu AVK, au fost observate mai frecvent sângeri la nivelul mucoaselor (de exemplu epistaxis, sângeri gastro-intestinale, genito-urinare) și anemie. Prin urmare, pe lângă supravegherea clinică adecvată, testarea în laborator a hemoglobinei/hematocritului poate fi utilă pentru detectarea hemoragiilor oculte, după cum se consideră adecvat. Riscul de sângerare poate fi crescut la anumite categorii de pacienți, de exemplu cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată și/sau sub tratament concomitent cu medicamente ce influențează hemostaza (vezi pct. 4.4 Risc hemoragic). Sângerarea menstruală poate fi intensificată și/sau prelungită. Complicațiile hemoragice se pot prezenta sub formă de slăbiciune, paloare, amețeală, cefalee sau edeme inexplicabile, dispnee și șoc de etiologie neprecizată. În urma utilizării edoxabanului s-au raportat complicații cunoscute secundare sângerării severe cum sunt sindromul de compartiment și insuficiența renală cauzate de hipoperfuzie. Prin urmare, în evaluarea stării oricărui pacient sub tratament anticoagulant trebuie luată în considerare posibilitatea de hemoragie. **Raportarea reacțiilor adverse suspectate:** Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozare

Supradozajul cu edoxaban poate duce la hemoragie. Experiența în ceea ce privește cazurile de supradozaj este foarte limitată. Nu este disponibil un antidot specific care să antagonizeze efectul farmacodinamic al edoxabanului. Administrarea precoce de cărbune activat poate fi avută în vedere în cazul supradozajului cu edoxaban, pentru a reduce absorbția. Această recomandare se bazează pe tratamentul standard al supradozajului de medicamente și pe datele disponibile privind compușii similari, întrucât utilizarea cărbunelui activat pentru reducerea absorbției edoxabanului nu a fost studiată în mod specific în cadrul programului clinic cu edoxaban. **Controlul sângerării:** În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează edoxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de edoxaban sau dacă este necesar trebuie întrerupt tratamentul. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al edoxabanului are valori de aproximativ 10 - 14 ore (vezi pct. 5.2). Metodele de control trebuie adaptate în mod individual, în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei. Poate fi utilizat un tratament simptomatic corespunzător, după cum este necesar, precum compresie mecanică (de exemplu, pentru epistaxis sever), hemostază chirurgicală cu proceduri de control al sângerării, substituție de lichide și tratament de susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge (masă eritocitară sau plasmă proaspătă congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau trombocite. În caz de sângerare amenințătoare de viață care nu poate fi controlată prin măsuri cum sunt transfuzia sau hemostaza, s-a arătat că administrarea unui concentrat de complex protrombinic (CCP) cu 4 factori la 50 UI/kg inversează efectele edoxabanului la 30 de minute după

finalizarea perfuziei. Poate fi avut în vedere și factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la persoanele cărora li se administrează edoxaban. În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore trebuie avut în vedere un consult din partea unui medic specialist în probleme de coagulare. Nu este de așteptat ca sulfatul de protamină și vitamina K să influențeze activitatea anticoagulantă a edoxabanului. Nu există experiență cu medicamente antifibrinolitice (acid tranexamic, acid aminocaproic) la persoanele cărora li se administrează edoxaban. Nu există justificare științifică cu privire la beneficii și nici experiență cu privire la utilizarea hemostaticelor sistemice (desmopresină, aprotinină) la persoanele cărora li se administrează edoxaban. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca edoxabanul să se elimine prin dializă.

5. PROPRIETĂȚILE FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice: Grupa farmacoterapeutică: Agenți antitrombotici, inhibitori direcți ai factorului Xa; codul ATC: B01AF03. **Mecanism de acțiune:** Edoxabanul este un inhibitor foarte selectiv, direct și reversibil al FXa, serin-proteaza localizată în calea finală comună a cascadei coagulării. Edoxabanul inhibă FXa liber și activitatea protrombinazei. Inhibarea FXa în cadrul cascadei coagulării reduce generarea de trombină, prelungește timpul de coagulare și reduce riscul formării de trombi. **Efectele farmacodinamice:** Edoxabanul determină debutul rapid al efectelor farmacodinamice, în decurs de 1-2 ore, ceea ce corespunde cu expunerea maximă a edoxabanului (C_{max}). Efectele farmacodinamice măsurate prin testul anti-FXa sunt previzibile și se corelează cu doza și concentrația de edoxaban. Ca rezultat al inhibării FXa, edoxabanul prelungește, de asemenea, timpul de coagulare în cadrul unor teste cum sunt TP și aPTT. Modificările observate în legătură cu aceste teste de coagulare sunt preconizate la doza terapeutică; cu toate acestea, respectivele modificări sunt mici, se supun unui grad crescut de variabilitate și nu sunt utile în monitorizarea efectului anticoagulant al edoxabanului. **Efectele markerilor coagulării în cazul comutării de la rivaroxaban, dabigatran sau apixaban la edoxaban:** În cadrul studiilor clinice farmacologice, subiecților sănătoși li s-a administrat rivaroxaban 20 mg o dată pe zi, dabigatran 150 mg de două ori pe zi sau apixaban 5 mg de două ori pe zi, urmat de o doză unică de edoxaban 60 mg în ziua 4. A fost măsurat efectul TP și al altor markeri biologici ai coagulării (de exemplu, anti-FXa, aPTT). După comutarea la edoxaban în ziua 4, valoarea TP a fost echivalentă cu cea înregistrată în ziua 3 pentru rivaroxaban și apixaban. În cazul dabigatranului, a fost observată o activitate mai mare a aPTT după administrarea de edoxaban, tratamentul anterior cu dabigatran fiind comparat cu valorile ulterioare monoterapiei cu edoxaban. Se consideră că acest lucru se datorează efectului de transfer al tratamentului cu dabigatran, însă acest lucru nu a cauzat prelungirea timpului de sângerare. **Eficacitate și siguranță clinică:** **Prevenirea accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice:** Programul clinic cu edoxaban pentru fibrilația atrială a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea și siguranța a două grupuri de doze de edoxaban, comparativ cu warfarină, în prevenirea accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la subiecții cu FANV și expuși unui risc moderat până la crescut de accident vascular cerebral și evenimente embolice sistemice (EES). În cadrul studiului-pivot ENGAGE AF TIMI 48 (un studiu de fază 3, bazat pe evenimente, multicentric, randomizat, dublu-orb cu mascarea formei farmaceutice și cu grupuri paralele), 21105 subiecți, cu un scor mediu pentru insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥ 75 de ani, diabet zaharat, accident

vascular cerebral (CHADS2) de 2,8, au fost repartizați randomizat fie în grupul de tratament cu edoxaban 30 mg o dată pe zi, fie în grupul de tratament cu edoxaban 60 mg o dată pe zi sau cu warfarină. Subiecților din ambele grupuri de tratament cu edoxaban li s-a înjumătățit doza dacă prezentau unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: insuficiență renală moderată (ClCr 30 – 50 ml/minut), greutate corporală scăzută (<= 60 kg) sau utilizare concomitentă de inhibitori specifici ai gp P (verapamil, chinidină, dronedaronă). Criteriul de evaluare primar privind eficacitatea a fost criteriul compozit de accident vascular cerebral și EES. Criteriile de evaluare secundare privind eficacitatea au inclus: criteriul compozit de accident vascular cerebral, EES și mortalitate de cauză cardiovasculară (CV); evenimentul advers cardiovascular major (EACM), care reprezintă un criteriu compozit de infarct miocardic (IM) non-letal, accident vascular cerebral non-letal, EES non-letal și deces de cauză CV sau hemoragică; criteriul compozit de accident vascular cerebral, EES și mortalitate de orice cauză. Expunerea mediană la medicamentul de studiu pentru ambele grupuri de tratament, cu edoxaban 60 mg și 30 mg, a fost de 2,5 ani. Urmărirea mediană a studiului pentru ambele grupuri de tratament, cu edoxaban 60 mg și 30 mg, a fost de 2,8 ani. Expunerea mediană subiect-ani a fost de 15471 și 15840 pentru grupurile de tratament cu 60 mg și, respectiv, cu 30 mg; iar urmărirea mediană subiect-ani a fost de 19191 și 19216 pentru grupurile de tratament cu 60 mg și, respectiv, cu 30 mg. În grupul cu warfarină, TIT median (timpul în intervalul terapeutic, INR între 2,0 și 3,0) a fost de 68,4%. Analiza de eficacitate principală a avut ca scop demonstrarea non-inferiorității edoxabanului comparativ cu warfarina la primul accident vascular cerebral sau EES produs în perioada de administrare a tratamentului sau în decurs de 3 zile de la administrarea ultimei doze la populația cu intenție de tratament modificată (IdTm). Edoxaban 60 mg a fost non-inferior warfarinei pentru criteriul de evaluare primar privind eficacitatea reprezentat de accident vascular cerebral sau EES (limita superioară a ÎI 97,5% al raportului riscului (RR) s-a situat sub marja de non-inferioritate specificată în prealabil, de 1,38) (Tabelul 4).

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

Criteriu de evaluare primar	Edoxaban 60 mg (doză redusă la 30 mg) (N = 7012)	Warfarină (N = 7012)
Primul accident vascular cerebral/EESa		
n	182	232
Rata evenimentelor (%/an) ^b	1,18	1,50
RR (97,5% ÎI)	0,79 (0,63, 0,99)	
Valoarea p pentru non-inferioritate ^c	<0,0001	
Primul accident vascular cerebral ischemic		
n	135	144
Rata evenimentelor (%/an) ^b	0,87	0,93
RR (95% ÎI)	0,94 (0,75, 1,19)	

Primul accident vascular cerebral hemoragic		
n	40	76
Rata evenimentelor (%/an) ^b	0,26	0,49
RR (95% ÎI)	0,53 (0,36, 0,78)	
Primul EES		
n (%/an) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
RR (95% ÎI)	0,62 (0,26, 1,50)	

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

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

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

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

Pe parcursul perioadei globale a studiului, la populația cu IdT (analiza stabilită pentru a demonstra superioritatea), s-au produs cazuri adjudecate de accident vascular cerebral sau de EES la 296 subiecți din grupul cu edoxaban 60 mg (1,5% pe an) și la 337 subiecți în grupul cu warfarină (1,80% pe an). Comparativ cu subiecții tratați cu warfarină, RR în grupul cu edoxaban 60 mg a fost de 0,87 (ÎI 99%: 0,71, 1,07, p = 0,08 pentru superioritate). În analizele subgrupurilor, pentru subiecții din grupul de tratament cu 60 mg cărora li s-a redus doza la 30 mg în cadrul studiului ENGAGE AF TIMI 48 (pentru greutate corporală ≤ 60 kg, insuficiență renală moderată sau utilizare concomitentă de inhibitori ai gp P), rata evenimentelor a fost: de 2,29% pe an pentru criteriul de evaluare primar, comparativ cu o rată a evenimentelor de 2,66% pe an pentru subiecții corespunzători din grupul cu warfarină [RR (ÎI 95%): 0,86 (0,66; 1,13)]. Rezultatele privind eficacitatea pentru subgrupurile majore specificate în prealabil (cu reducere a dozei, după cum este necesar), inclusiv vârstă, greutate corporală, sex, starea funcției renale, accident vascular cerebral sau AIT în antecedente, diabet zaharat și inhibitori ai gp P, au fost în general consecvente cu rezultatele primare privind eficacitatea, înregistrate la populația globală studiată în cadrul studiului. RR (edoxaban 60 mg comparativ cu warfarină) pentru criteriul de evaluare primar la centrele cu un timp mediu mai mic de atingere a valorii INR în intervalul terapeutic (TIT INR) pentru warfarină a fost de 0,73 –0,80 pentru cele 3 cuartile inferioare (TIT INR între ≤ 57,7% și ≤ 73,9%). Acesta a fost de 1,07 la centrele cu cel mai bun control al tratamentului cu warfarină (a 4-a cuartilă cu > 73,9% din valorile INR în intervalul terapeutic). A existat o interacțiune semnificativă din punct de vedere statistic între efectul edoxabanului comparativ cu cel al warfarinei asupra rezultatului studiului principal (accident vascular cerebral/EES) și asupra funcției renale (valoare p 0,0042, IdTm, perioada globală a studiului). Tabelul 5 indică accidentele vasculare cerebrale ischemice/EES în funcție de categoria CICr la pacienții cu FANV din cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48. Se înregistrează o scădere a ratei de evenimente asociată cu creșterea valorii CICr în ambele grupuri de tratament.

Tabelul 5: Numărul de accidente vasculare cerebrale ischemice/EES în funcție de categoria de clearance al creatininei în cadrul perioadei globale a setului de analiză ITTm din studiul ENGAGE AF-TIMI 48

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

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

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

În cadrul subgrupurilor funcției renale, rezultatele pentru criteriile de evaluare secundare privind eficacitatea au fost consecvente cu cele pentru criteriul de evaluare primar. Testarea superiorității a fost efectuată asupra perioadei globale de studiu cu intenție de tratament (IdT). Accidentele vasculare cerebrale și EES s-au produs la mai puțini subiecți în cadrul grupului de tratament cu edoxaban 60 mg decât în cadrul grupului cu warfarină (1,57% și, respectiv, 1,80% pe an), cu o RR de 0,87 (Î 99%: 0,71; 1,07; p = 0,0807 pentru superioritate). Criteriile de evaluare compozite specificate în prealabil pentru compararea grupului de tratament cu edoxaban 60 mg și a grupului cu warfarină în ceea ce privește accidentul vascular cerebral, EES și mortalitatea de cauză CV: RR (Î 99%) a fost de 0,87 (0,76; 0,99), EACM 0,89 (0,78; 1,00) și accident vascular cerebral, EES și mortalitate de orice cauză 0,90 (0,80; 1,01). Rezultatele pentru mortalitatea de orice cauză (decese adjudecate) în cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48 au fost de 769 (3,99% pe an) pentru subiecții cărora li s-a administrat edoxaban 60 mg (doză redusă de 30

mg), comparativ cu 836 (4,35% pe an) pentru warfarină [RR (ÎI 95%): 0,91 (0,83; 1,01)]. Mortalitatea de orice cauză (decese adjudecate) per subgrupuri renale (edoxaban comparativ cu warfarină): ClCr între 30 și ≤ 50 ml/minut [RR (ÎI 95%): 0,81 (0,68; 0,97)]; ClCr între > 50 și < 80 ml/minut [RR (ÎI 95%): 0,87 (0,75; 1,02)]; ClCr ≥ 80 ml/minut [RR (ÎI 95%): 1,15 (0,95; 1,40)]. Edoxaban 60 mg (doză redusă de 30 mg) a determinat o rată mai scăzută de mortalitate de cauză cardiovasculară, comparativ cu warfarina [RR (ÎI 95%): 0,86 (0,77; 0,97)]. Date adjudecate privind eficacitatea în mortalitatea de cauză cardiovasculară per subgrupuri renale (edoxaban comparativ cu warfarină): ClCr între 30 și ≤ 50 ml/minut [RR (ÎI 95%): 0,80 (0,65; 0,99)]; ClCr între > 50 și < 80 ml/minut [RR (ÎI 95%): 0,75 (0,62; 0,90)]; ClCr ≥ 80 ml/minut [RR (ÎI 95%): 1,16 (0,92; 1,46)]. Criteriul de evaluare primar privind siguranța a fost sângerarea majoră. S-a înregistrat o reducere semnificativă a riscului în grupul de tratament cu edoxaban 60 mg, comparativ cu grupul cu warfarină, în ceea ce privește sângerarea majoră (2,75% și, respectiv, 3,43% pe an) [RR (ÎI 95%): 0,80 (0,71; 0,91); p = 0,0009], HIC (0,39% și, respectiv, 0,85% pe an) [RR (ÎI 95%): 0,47 (0,34; 0,63); p < 0,0001] și alte tipuri de sângerare (Tabelul 6). Reducerea sângerărilor letale a fost, de asemenea, semnificativă pentru grupul de tratament cu edoxaban 60 mg, comparativ cu grupul cu warfarină (0,21% și 0,38%) [RR (ÎI 95%): 0,55 (0,36; 0,84); p = 0,0059 pentru superioritate], în principal datorită reducerii numărului de sângerări HIC letale [RR (ÎI 95%): 0,58 (0,35; 0,95); p = 0,0312].

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

	Edoxaban 60 mg (doză redusă de 30 mg) (N = 7012)	Warfarină (N = 7012)
Sângerare majoră		
n	418	524
Rata evenimentelor (%/an) ^a	2,75	3,43
RR (ÎI 95%)	0,80 (0,71, 0,91)	
Valoare p	0,0009	
HIC ^b		
n	61	132
Rata de evenimente (%/an) ^a	0,39	0,85
RR (95% ÎI)	0,47 (0,34, 0,63)	
Sângerare letală		
n	32	59
Rata evenimentelor (%/an) ^a	0,21	0,38
RR (95% ÎI)	0,55 (0,36; 0,84)	

Sângerare NMRC		
n	1214	1396
Rata evenimentelor (%/an) ^a	8,67	10,15
RR (95% ÎI)	0,86 (0,80; 0,93)	
Orice sângerare confirmată^c		
n	1865	2114
Rata evenimentelor (%/an) ^a	14,15	16,40
RR (95% ÎI)	0,87 (0,82; 0,92)	

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

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

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

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

Notă: Un subiect poate fi inclus în mai multe subcategorii dacă acesta a avut un eveniment din categoriile respective. În analiză este inclus primul eveniment din fiecare categorie.

Tabelele 7, 8 și 9 indică sângerările majore, sângerările letale și, respectiv, sângerările intracraniene în funcție de categoria CICr la pacienții cu FANV din cadrul studiului ENGAGE AF-TIMI 48. Se înregistrează o scădere a ratei de evenimente asociată cu creșterea valorii CICr în ambele grupuri de tratament.

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

Subgrup CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarină (N = 7012)			RR (95% ÎI)
	n	Număr de evenimente	Rata de evenimente (%/an)	n	Număr de evenimente	Rata de evenimente (%/an)	
≥ 30 și ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 și ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)

> 70 și ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 și ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 și ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44; 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29; 1,15)

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

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

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

Subgrup CrCL (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7012)			Warfarină (N = 7012)			RR (95% Î)
	n	Număr de evenimente	Rata de evenimente (%/an)	n	Număr de evenimente	Rata de evenimente (%/an)	
≥ 30 și ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 și ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 și ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 și ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 și ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

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

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

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

În analizele subgrupurilor, pentru subiecții din grupul de tratament cu 60 mg cărora li s-a redus doza la 30 mg în cadrul studiului ENGAGE AF TIMI 48, pentru greutate corporală ≤ 60 kg, insuficiență renală moderată sau utilizare concomitentă de inhibitori ai gp P, 104 (3,05% pe an) din subiecții cu doză redusă de edoxaban 30 mg și 166 (4,85% pe an) din subiecții cu doză redusă de warfarină au avut un eveniment de sângerare majoră [RR (Î 95%): 0,63 (0,50; 0,81)]. În cadrul studiului ENGAGE AF TIMI 48, s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă a rezultatului clinic net (primul accident vascular cerebral, EES, sângerare majoră sau mortalitate de orice cauză; populația IdTm, perioada totală a studiului) în favoarea edoxabanului, RR (Î 95%): 0,89 (0,83; 0,96); p = 0,0024, atunci când grupul de tratament cu edoxaban 60 mg a fost comparat cu warfarina. *Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente (TEV)*: Programul clinic cu edoxaban pentru tromboembolia venoasă (TEV) a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea și siguranța edoxabanului în tratamentul TVP și EP, precum și în prevenirea TVP și EP recurente. În cadrul studiului-pivot Hokusai VTE, 8292 de subiecți au fost repartizați randomizat pentru a li se administra terapie inițială cu heparină (enoxaparină sau heparină nefracționată), urmată de edoxaban

60 mg o dată pe zi sau un comparator. În grupul cu comparator, subiecților li s-a administrat tratamentul inițial cu heparină concomitent cu warfarină, ajustată treptat la o valoare țintă a INR=ului cuprinsă între 2,0 și 3,0, urmată de monoterapie cu warfarină. Durata tratamentului a fost cuprinsă între 3 luni și 12 luni, aceasta fiind stabilită de către investigator pe baza caracteristicilor clinice ale pacientului. Majoritatea pacienților tratați cu edoxaban au fost caucazieni (69,9%) și asiatici (21,0%), 3,8% au fost de rasă neagră și 5,3% au fost incluși în categoria Altă rasă. Durata tratamentului a fost de cel puțin 3 luni pentru 3718 (91,6%) subiecți cu edoxaban, comparativ cu 3727 (91,4%) subiecți cu warfarină; de cel puțin 6 luni pentru 3495 (86,1%) subiecți cu edoxaban, comparativ cu 3491 (85,6%) subiecți cu warfarină și de 12 luni pentru 1643 (40,5%) subiecți cu edoxaban, comparativ cu 1659 (40,4%) subiecți cu warfarină. Criteriul de evaluare primar privind eficacitatea a fost recurența TEV simptomatice, definită drept un compozit de TVP simptomatică recurentă, EP simptomatică non-letală și EP letală, manifestate la subiecți în timpul perioadei de studiu de 12 luni. Rezultatele secundare privind eficacitatea au inclus rezultatul clinic compozit de TEV recurentă și mortalitate de orice cauză. Edoxaban 30 mg o dată pe zi s-a utilizat pentru subiecții care prezentau unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut); greutate corporală ≤ 60 kg; utilizare concomitentă de inhibitori specifici ai gp P. În cadrul studiului Hokusai-VTE (Tabelul 10), s-a demonstrat că edoxabanul este non inferior warfarinei în ceea ce privește rezultatul primar privind eficacitatea, TEV recurentă, care s-a produs la 130 din cei 4118 de subiecți (3,2%) din grupul cu edoxaban, comparativ cu 146 din 4122 de subiecți (3,5%) în grupul cu warfarină [RR (ÎI 95%): 0,89 (0,70; 1,13); p < 0,0001 pentru non-inferioritate]. În grupul cu warfarină, TIT median (INR între 2,0 și 3,0) a fost de 65,6%. În cazul subiecților care prezentau EP (cu sau fără TVP), 47 (2,8%) de subiecți cu edoxaban și 65 (3,9 de subiecți cu warfarină au avut o TEV recurentă [RR (ÎI 95%): 0,73 (0,50; 1,06)].

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

	Edoxaban 60 mg (doză redusă la 30 mg) (N = 4118)	Warfarină (N = 4.22)	Edoxaban vs. Warfarină RR (ÎI 95%)^b valoarea p^c
Toți subiecții cu TEV simptomatic recurentă, n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70, 1,13) valoarea p <0,0001 (non- inferioritate)
EP cu sau fără TVP	73 (1,8)	83 (2,0)	
EP fatală sau deces din cauze care nu exclud	24 (0,6)	24 (0,6)	
EP	49 (1,2)	59 (1,4)	
EP non-fatală	57 (1,4)	63 (1,5)	
Numai TVP			

Abrevieri: \hat{I} = interval de încredere; TVP = tromboză venoasă profundă; IdTm = intenție de tratament modificată; RR = raportul riscului comparativ cu warfarină; n = număr de subiecți cu evenimente; N = număr de subiecți în populația cu IdTm; EP = embolie pulmonară; TEV = evenimente de tromboembolie venoasă

^a Criteriul de evaluare primar privind eficacitatea este TEV simptomatică recurentă adjudecată (adică, criteriul de evaluare compozit de TVP, EP non-letală și EP letală).

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

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

În cazul subiecților cărora li s-a redus doza la 30 mg (predominant pentru greutate corporală scăzută sau funcție renală), 15 (2,1%) subiecți cu edoxaban și 22 (3,1%) de subiecți cu warfarină au avut o TEV recurentă [RR (\hat{I} 95%): 0,69 (0,36; 1,34)]. Rezultatele pentru mortalitatea de orice cauză (decese adjudecate) în cadrul studiului Hokusai-VTE au fost de 136 (3,3%) pentru subiecții cărora li s-a administrat edoxaban 60 mg (doză redusă de 30 mg), comparativ cu 130 (3,2%) pentru warfarină. Într-o analiză a unui subgrup specificat în prealabil, alcătuit din subiecți cu EP, 447 (30,6%) și 483 (32,2%) din subiecții tratați cu edoxaban și, respectiv, cu warfarină au fost identificați ca având EP și valori ale fragmentului N terminal al peptidului natriuretic de tip pro B (NT proBNP) \geq 500 pg/ml. Rezultatul primar privind eficacitatea s-a produs la 14 (3,1%) și 30 (6,2%) de subiecți cu edoxaban și, respectiv, cu warfarină [RR (\hat{I} 95%): 0,50 (0,26; 0,94)]. Rezultatele privind eficacitatea pentru subgrupurile majore specificate în prealabil (cu reducere a dozei, după cum este necesar), inclusiv vârstă, greutate corporală, sex și starea funcției renale, au fost consecvente cu rezultatele primare privind eficacitatea înregistrate la populația globală studiată în cadrul studiului. Criteriul de evaluare primar privind siguranța a fost sângerarea relevantă din punct de vedere clinic (majoră sau non majoră relevantă din punct de vedere clinic). Tabelul 11 rezumă evenimentele de sângerare adjudecate pentru perioada de administrare a tratamentului din setul de analiză a siguranței. S-a înregistrat o reducere semnificativă a riscului în grupul de tratament cu edoxaban, comparativ cu warfarină, în ceea ce privește criteriul de evaluare primar privind siguranța, sângerarea relevantă din punct de vedere clinic, un criteriu compozit de sângerare majoră și sângerare non majoră relevantă din punct de vedere clinic (NMRC), care s-a produs la 349 din cei 4118 subiecți (8,5%) din grupul cu edoxaban și la 423 din 4122 de subiecți (10,3%) în grupul cu warfarină [RR (\hat{I} 95%): 0,81 (0,71; 0,94); p = 0,004 pentru superioritate].

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

	Edoxaban 60 mg (doză redusă de 30 mg) (N = 4118)	Warfarină (N = 4122)
Sângerare relevantă din punct de vedere clinic (majoră și NMRC),^b n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
RR (95% ÎI)	0,81 (0,71, 0,94)	
valoarea p	0,004 (pentru superioritate)	
Sângerare majoră n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
RR (95% ÎI)	0,84 (0,59, 1,21)	6 (0,1)
HIC letală	0	12 (0,3)
HIC non-letală	5 (0,1)	
Sângerare NMRC		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
RR (95% ÎI)	0,80 (0,68, 0,93)	
Toate tipurile de sângerare		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
RR (95% ÎI)	0,82 (0,75, 0,90)	

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

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

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

În analizele subgrupurilor, pentru subiecții cărora li s-a redus doza la 30 mg în cadrul studiului Hokusai-VTE, pentru greutate corporală ≤ 60 kg, insuficiență renală moderată sau utilizare concomitentă de inhibitori ai gp P, 58 (7,9%) din subiecții cu doză redusă la edoxaban 30 mg și 92 (12,8%) din subiecții cu warfarină au avut un eveniment de sângerare majoră sau NMRC [RR (ÎI 95%): 0,62 (0,44; 0,86)]. În cadrul studiului Hokusai-VTE, rezultatul clinic net (TEV recurentă, sângerare majoră sau mortalitate de orice cauză; populația IdTm, perioada totală a studiului), RR (ÎI 95%) a fost de 1,00 (0,85; 1,18), atunci când edoxabanul a fost comparat cu warfarina.

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu FANV și valori mari ale CICr (CICr > 100 ml/minut): Un studiu randomizat, în regim dublu-orb, dedicat (E314) a fost desfășurat la 607 pacienți

cu FANV și valori mari ale CClCr (CClCr > 100 ml/minut, măsurate conform formulei Cockcroft-Gault), cu principalul scop de a evalua FC/FD ale unei scheme de tratament cu edoxaban 60 mg o dată pe zi, comparativ cu 75 mg o dată pe zi. În plus față de criteriul de evaluare primar privind FC/PD, studiul a inclus evaluarea criteriilor de evaluare clinice reprezentate de apariția accidentului vascular cerebral și a sângerării pe durata unei perioade de tratament de 12 luni. O doză de edoxaban de 75 mg o dată pe zi la subgrupul cu valori mari ale CClCr (CClCr > 100 ml/minut) a furnizat o creștere cu ~25% a expunerii, comparativ cu o doză de edoxaban de 60 mg o dată pe zi, conform prognozelor. Numărul de subiecți care au manifestat evenimentele de eficacitate din criteriul compozit adjudecat de accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitor (AIT)/eveniment embolic sistemic (EES) a fost limitat și a inclus 2 evenimente de accident vascular cerebral în grupul cu edoxaban 60 mg (0,7%; ÎI 95%: 0,1%-2,4%) și 3 evenimente de accident vascular cerebral în grupul cu edoxaban 75 mg (1%; ÎI 95%: 0,2%-2,9%). Evenimentele de sângerare majoră adjudecate au apărut la 2 (0,7%; ÎI 95%: 0,1%-2,4%) subiecți din grupul cu edoxaban 60 mg, comparativ cu 3 (1,0%; ÎI 95%: 0,2%-2,9%) subiecți din grupul cu edoxaban 75 mg. Dintre cele 2 sângerări majore apărute în grupul cu edoxaban 60 mg, una a apărut într-o zonă/la un organ critic (intraocular) și cealaltă sângerare majoră a fost o sângerare intramusculară. Dintre cele 3 sângerări majore apărute în grupul cu edoxaban 75 mg, 2 au apărut într-o zonă/la un organ critic (intracerebral/1 rezultat letal) și 1 a fost o sângerare la nivelul tractului gastro-intestinal (GI) superior (amenințătoare de viață). Au existat, de asemenea, 9 (3%) sângerări non-majore cu relevanță clinică (NMRC) în grupul cu edoxaban 60 mg și 7 (2,3%) sângerări NMRC în grupul cu edoxaban 75 mg. În plus față de studiul clinic E314, a fost desfășurat un studiu observațional prospectiv, multinațional, multicentric, ulterior autorizării (ETNA-AF) în 10 țări europene, care a inclus 13980 subiecți. În cadrul acestei populații, 1826 subiecți aveau CClCr > 100 ml/minut și li s-a administrat edoxaban 60 mg, în conformitate cu criteriile de dozaj specificate în RCP. Rata anuală a criteriului compozit reprezentat de accident vascular cerebral ischemic sau embolie sistemică au fost de 0,39%/an și cea a evenimentelor de sângerare majoră a fost de 0,73%/an. Luând în considerare totalitatea datelor provenite din studiile ENGAGE AF, E314 și ETNA-AF, se preconizează că pacienții cu FANV și valori mari ale CClCr tratați cu edoxaban 60 mg vor avea o rată anuală de accident vascular cerebral ischemic/embolie sistemică ≤ 1%. Creșterea dozei peste 60 mg la pacienții cu FANV și valori mari ale CClCr (> 100 ml/minut) nu se preconizează a oferi mai multă protecție împotriva accidentului vascular cerebral și poate fi asociată cu o creștere a reacțiilor adverse. Ca atare, o schemă de tratament cu edoxaban 60 mg o dată pe zi este recomandată la acești pacienți, după o evaluare prudentă a riscului individual de tromboembolie și sângerare (vezi pct. 4.4.).

Pacienți supuși cardioversiei: A fost efectuat un studiu prospectiv, multicentric, randomizat, în regim deschis, cu evaluarea criteriilor finale în regim orb (ENSURE-AF), în cadrul căruia au fost randomizați 2199 subiecți (netratați anterior cu anticoagulante orale și tratați anterior cu anticoagulante orale) cu FANV și programați pentru cardioversie, pentru a compara edoxaban 60 mg o dată pe zi cu enoxaparina/warfarina în menținerea unei valori terapeutice a INR de 2,0-3,0 (randomizare 1:1); TIT mediu al warfarinei a fost de 70,8%. În total, 2149 de subiecți au fost tratați fie cu edoxaban (N = 1067), fie cu enoxaparină/warfarină (N = 1082). Subiecții din grupul de tratament cu edoxaban au primit 30 mg o dată pe zi dacă erau prezenți unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: insuficiență renală moderată (CClCr 30 – 50 ml/minut), greutate corporală scăzută (<= 60 kg) sau utilizare concomitentă de inhibitori specifici ai gp P. Majoritatea subiecților din grupurile cu edoxaban și warfarină au fost supuși cardioversiei

(83,7% și, respectiv, 78,9%) sau au manifestat auto-conversie (6,6% și, respectiv, 8,6%). S-a utilizat cardioversia ghidată cu ETE (la 3 zile după inițiere) sau cea convențională (la cel puțin 21 zile de pre-tratament). Subiecții au fost menținuți în tratament timp de 28 zile după cardioversie. Criteriul de evaluare primar privind eficacitatea a fost criteriul compozit de accident vascular cerebral de orice etiologie, EES, IM și mortalitate de cauză CV. În total, 5 (0,5%, ÎI 95% 0,15%-1,06%) evenimente s-au produs la subiecții din grupul cu edoxaban (N = 1095) și 11 (1,0%, ÎI 95% 0,50%-1,78%) evenimente s-au produs în grupul cu warfarină (N = 1104); raportul cotelor (RC) 0,46 (ÎI 95% 0,12 - 1,43); setul de analiză IdT, perioada totală a studiului având o durată medie de 66 zile. Rezultatul primar privind siguranța a fost un criteriu compozit de sângerare majoră și sângerare NMRC. În total, 16 (1,5%, ÎI 95% 0,86%-2,42%) evenimente s-au produs la subiecții din grupul cu edoxaban (N = 1067) și 11 (1,0%, ÎI 95% 0,51%-1,81%) evenimente s-au produs în grupul cu warfarină (N = 1082); rată de risc 1,48 (ÎI 95% 0,64 - 3,55); setul de analiză a siguranței pe perioada de administrare a tratamentului. Acest studiu exploratoriu a indicat rate mici de sângerare majoră și sângerare NMRC și de tromboembolie la cele două grupuri de tratament, în contextul cardioversiei.

Copii și adolescenți: Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu edoxaban la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenirea trombozei arteriale, tratamentul tromboemboliei și prevenirea tromboemboliei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice: Absorbția: Edoxabanul este absorbit cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime în decurs de 1 - 2 ore. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 62%. Alimentele cresc expunerea maximă într-o măsură variabilă, dar au un efect minim asupra expunerii totale. Edoxabanul a fost administrat cu sau fără alimente în cadrul studiilor ENGAGE AF-TIMI 48 și Hokusai-VTE. Edoxabanul este slab solubil la un nivel al pH-ului de 6,0 sau mai mare. Administrarea concomitentă cu inhibitori ai pompei de protoni nu a avut un impact relevant asupra expunerii edoxabanului. Într-un studiu cu 30 subiecți sănătoși, valorile medii atât ale ASC, cât și ale C_{max} pentru edoxaban 60 mg administrat pe cale orală sub formă de comprimat zdrobit amestecat în piure de mere sau sub formă de suspensie în apă prin intermediul unei sonde nazogastrice au fost bioechivalente cu cele ale comprimatului intact. Având în vedere profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza, al edoxabanului, rezultatele privind biodisponibilitatea provenite din acest studiu sunt, probabil, aplicabile dozelor mai mici de edoxaban.

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

Metabolizare: Edoxabanul sub formă nemodificată se regăsește predominant în plasmă. Edoxabanul este metabolizat prin hidroliză (mediată de carboxilesteraza 1), conjugare sau oxidare prin CYP3A4/5 (< 10%). Edoxabanul are trei metaboliti activi, iar metabolitul predominant (M 4), format prin hidroliză, este activ și atinge mai puțin de 10% din expunerea compusului principal la subiecții sănătoși. Expunerea la alți metaboliti este mai mică de 5%. Edoxa-

banul este un substrat pentru transportorul de eflux gp P, dar nu și un substrat pentru transportorii de captare, cum sunt transportorul anionic organic al polipeptidei OATP1B1, transportorii anionici organici OAT1 sau OAT3 sau transportorul cationic organic OCT2. Metabolitul său activ este un substrat pentru OATP1B1.

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

Liniaritate/Non-liniaritate: Edoxabanul prezintă o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza în cazul dozelor de 15 mg până la 60 mg administrate subiecților sănătoși.

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

Insuficiență renală: Valorile ASC plasmatică pentru subiecții cu insuficiență renală ușoară (ClCr > 50-80 ml/minut), moderată (ClCr 30-50 ml/minut) și severă (ClCr < 30 ml/minut, dar fără a urma dializă) au crescut cu 32%, 74% și, respectiv, 72%, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. La pacienții cu insuficiență renală, profilul metabolitului se modifică și se formează o cantitate mai mare de metaboliți activi. Există o corelație lineară între concentrația plasmatică a edoxabanului și activitatea anti-FXa, indiferent de funcția renală. Subiecții cu BRST care urmau dializă peritoneală au prezentat o expunere totală cu 93% mai mare, comparativ cu subiecții sănătoși. Modificarea farmacocinetică populațională indică faptul că expunerea este aproximativ dublă la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr 15 – 29 ml/minut), în raport cu pacienții cu funcție renală normală. Tabelul 12 de mai jos indică activitatea anti-FXa a edoxabanului în funcție de categoria ClCr și pentru fiecare indicație.

Tabelul 12: Activitatea anti-FXa a edoxabanului în funcție de CICr

Edoxaban Doză	CrCL (ml/min)	Edoxaban Activitate anti-FXa post-doză (UI/ml) ¹	Edoxaban Activitate anti-FXa pre-doză (UI/ml) ²
Mediană [intervalul 2,5–97,5%]			
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice: FANV			
30 mg o dată pe zi	≥ 30 și ≤ 50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11-2,06]
60 mg o dată pe zi*	> 50 și ≤ 70	4,52 [0,38–7,64]	0,83 [0,16-2,61]
	> 70 și ≤ 90	4,12 [0,19-7,55]	0,68 [0,05-2,33]
	> 90 și ≤ 110	3,82 [0,36-7,39]	0,60 [0,14-3,57]
	> 110 și ≤ 130	3,16 [0,28-6,71]	0,41 [0,15-1,51]
	> 130	2,76 [0,12-6,10]	0,45 [0,00-3,10]
Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente (TEV)			
30 mg o dată pe zi	≥ 30 și ≤ 50	2,21 [0,14-4,47]	0,22 [0,00-1,09]
60 mg o dată pe zi*	> 50 și ≤ 70	3,42 (0,19–6,13)	0,34 (0,00-3,10)
	> 70 și ≤ 90	2,97 (0,24-5,82)	0,24 (0,00-1,77)
	> 90 și ≤ 110	2,82 (0,14-5,31)	0,20 (0,00-2,52)
	> 110 și ≤ 130	2,64 (0,13-5,57)	0,17 (0,00-1,86)
	> 130	2,39 (0,10-4,92)	0,13 (0,00-2,43)

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

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

² Valoarea pre-doză este echivalentă cu Cmin

Cu toate că tratamentul cu edoxaban nu necesită monitorizare de rutină, poate fi efectuată o estimare a efectului anticoagulant cu o determinare cantitativă calibrată de anti-FXa, ceea ce poate fi util în situații particulare în care cunoașterea expunerii la edoxaban poate ajuta în luarea deciziilor clinice, de exemplu în caz de supradozaj și intervenție chirurgicală de urgență (vezi și pct. 4.4). O ședință de hemodializă cu durata de 4 ore a redus expunerile totale ale edoxabanului cu mai puțin de 9%.

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

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

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

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

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e): TP, INR, aPTT și anti-FXa se corelează liniar cu concentrațiile edoxabanului.

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

Toxicologia funcției de reproducere: S-a demonstrat că edoxabanul a provocat hemoragie vaginală la doze mari administrate la șobolan și șoarece, dar nu a avut niciun efect asupra performanței funcției de reproducere a șobolanilor adulți. La șobolan, nu s-au observat efecte asupra fertilității la masculi și femele. În cadrul studiilor privind funcția de reproducere la animale, la iepure s-a demonstrat o incidență crescută a variațiilor vezicii biliare la doze de 200 mg/kg, ceea ce reprezintă de aproximativ 65 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de 60 mg/zi, pe baza suprafeței corporale totale exprimată în mg/m². S-a produs o creștere a numărului de avorturi post-implantare la șobolan, la doze de 300 mg/kg și zi (de aproximativ 49 ori DMRO), și, respectiv, la iepure, la doze de 200 mg/kg și zi (de aproximativ 65 ori DMRO). Edoxabanul a fost eliminat în laptele matern al femelelor de șobolan aflate în perioada de lactație.

Evaluarea riscului de mediu (ERM): Substanța activă, edoxaban tosilat, persistă în mediu (pentru instrucțiuni privind eliminarea reziduurilor, vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE: 6.1 Lista excipienților: Nucleul comprimatului: Manitol (E421), Amidon pregelatinizat, Crospovidonă (E1202), Hidroxipropil celuloză (E463), Stearat de magneziu (E470b). **Filmul comprimatului:** Hipromeloză (E464), Macrogol (8000), Dioxid de titan (E171), Talc (E553b), Ceară de Carnauba. **Roteas 15 mg comprimate filmate:** Oxid galben de fer (E172). **Roteas 30 mg comprimate filmate:** Oxid roșu de fer (E172). **Roteas 60 mg comprimate filmate:** Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități: Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate: 5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului: Roteas 15 mg comprimate filmate: Blistere de PVC/aluminiu în cutii cu 10 comprimate filmate. Blistere de PVC/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate în cutii cu 10 x 1 comprimate filmate. **Roteas 30 mg comprimate filmate:** Blistere de PVC/aluminiu în cutii cu 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate. Blistere de PVC/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate în cutii cu 10 x 1, 50 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate. Flacoane din HDPE prevăzute cu capac înșurubabil din PP, conținând 90 comprimate filmate. **Roteas 60 mg comprimate filmate:** Blistere de PVC/aluminiu în cutii cu 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate. Blistere de PVC/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate în cutii cu 10 x 1, 50 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate. Flacoane din HDPE prevăzute cu capac înșurubabil din PP, conținând 90 comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor: Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ: Berlin-Chemie AG, Glienicke Weg 125, 12489 Berlin, Germania.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ: **Roteas 15 mg comprimate filmate** EU/1/16/1152/001-002. **Roteas 30 mg comprimate filmate** EU/1/16/1152/003-015, EU/1/16/1152/029. **Roteas 60 mg comprimate filmate** EU/1/16/1152/016-028, EU/1/16/1152/030.

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI: Data primei autorizări: 20 aprilie 2017

10. DATA REVIZURII TEXTULUI: 26/11/2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.