

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Roteas 15 mg comprimidos recubiertos con película  
Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película  
Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### Roteas 15 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película de 15 mg contiene 15 mg de edoxabán (como tosilato).

### Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película de 30 mg contiene 30 mg de edoxabán (como tosilato).

### Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película de 60 mg contiene 60 mg de edoxabán (como tosilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película

### Roteas 15 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color naranja y redondos (6,7 mm de diámetro) con “DSC L15” grabado.

### Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color rosa y redondos (8,5 mm de diámetro) con “DSC L30” grabado.

### Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo y redondos (10,5 mm de diámetro) con “DSC L60” grabado.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Roteas está indicado en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos.

Roteas está indicado en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y para la prevención de las recurrencias de la TVP y la EP en adultos (ver sección 4.4 para los pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

#### *Prevención del ictus y de la embolia sistémica*

La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día.

El tratamiento con edoxabán en pacientes con FANV debe continuarse a largo plazo.

#### *Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP (TEV)*

La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día tras el uso inicial de un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días (ver sección 5.1). No se deben administrar simultáneamente edoxabán y el anticoagulante parenteral inicial.

La duración del tratamiento de la TVP y la EP (tromboembolismo venoso [TEV]), y la prevención de las recurrencias del TEV se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p. ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y la duración de tratamientos más prolongados se debe basar en los factores de riesgo permanentes o en la TVP o la EP idiopáticas.

Para la FANV y el TEV la dosis recomendada es de 30 mg de edoxabán una vez al día en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:

- Insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina 15-50 ml/min).
- Peso corporal bajo  $\leq 60$  kg.
- Uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.

**Tabla 1: Resumen de la posología en la FANV y en el TEV (TVP y EP)**

Guía de administración		
Dosis recomendada		60 mg de edoxabán una vez al día
Recomendación posológica para pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:		
Insuficiencia renal	<i>Moderada o grave (aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min)</i>	30 mg de edoxabán una vez al día
Peso corporal bajo	$\leq 60$ kg	
Inhibidores de la P-gp	<i>Ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol</i>	

#### *Dosis olvidadas*

Si se olvida una dosis de edoxabán, se debe tomar la dosis inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día de la forma recomendada. El paciente no debe tomar una dosis doble de la dosis prescrita en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

#### *Cambio de tratamiento a edoxabán y de edoxabán*

El tratamiento anticoagulante continuado es importante en pacientes con FANV y TEV. Puede haber situaciones que justifiquen un cambio en el tratamiento anticoagulante (Tabla 2).

**Tabla 2: Cambio de tratamiento anticoagulante en la FANV y el TEV (TVP y EP)**

<b>Cambio a edoxabán</b>		
<b>De</b>	<b>A</b>	<b>Recomendación</b>
Antagonistas de la vitamina K (AVK)	Edoxabán	Interrumpir el tratamiento con AVK e iniciar edoxabán cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea $\leq 2,5$ .
Anticoagulantes orales que no son AVK <ul style="list-style-type: none"> <li>• dabigatrán</li> <li>• rivaroxabán</li> <li>• apixabán</li> </ul>	Edoxabán	Interrumpir el tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis del anticoagulante oral (ver sección 5.1).
Anticoagulantes parenterales	Edoxabán	No se deben administrar estos medicamentos simultáneamente. Anticoagulante subcutáneo (p. ej., heparina de bajo peso molecular, fondaparinux): interrumpir el anticoagulante subcutáneo e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis programada del anticoagulante subcutáneo.
		Heparina no fraccionada (HNF) intravenosa: interrumpir la perfusión e iniciar edoxabán 4 horas después.

Cambio de edoxabán		
De	a	Recomendación
Edoxabán	AVK	<p>Existe la posibilidad de una anticoagulación incorrecta durante la transición de edoxabán a un AVK. Se debe asegurar la adecuada anticoagulación continua durante cualquier cambio a un anticoagulante alternativo.</p> <p><i>Opción oral:</i> en pacientes que actualmente toman una dosis de 60 mg, administrar una dosis de edoxabán de 30 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK.</p> <p>En pacientes que actualmente toman una dosis de 30 mg (para uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal de moderada a grave [aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min], peso corporal bajo o uso de ciertos inhibidores de la P-gp), administrar una dosis de edoxabán de 15 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK.</p> <p>Los pacientes no deben tomar una dosis de carga de AVK a fin de alcanzar rápidamente un INR estable de entre 2 y 3. Se recomienda tener en cuenta la dosis de mantenimiento de AVK y si el paciente tomaba previamente un AVK o utilizar un algoritmo de tratamiento con AVK válido basado en el INR, de acuerdo con la práctica local.</p> <p>Una vez se alcance un <math>\text{INR} \geq 2,0</math>, se debe interrumpir la administración de edoxabán. La mayoría de los pacientes (85 %) debe poder alcanzar un <math>\text{INR} \geq 2,0</math> en los 14 días siguientes a la administración concomitante de edoxabán y AVK. Tras 14 días se recomienda interrumpir la administración de edoxabán y continuar ajustando el tratamiento con AVK hasta alcanzar un INR de entre 2 y 3.</p> <p>Se recomienda que durante los primeros 14 días de tratamiento concomitante se determine el INR al menos 3 veces justo antes de tomar la dosis diaria de edoxabán para minimizar la influencia de edoxabán en las determinaciones del INR. El uso de edoxabán junto con AVK puede aumentar el INR tras la dosis de edoxabán hasta en un 46 %.</p> <p><i>Opción parenteral:</i> interrumpir la administración de edoxabán y administrar un anticoagulante parenteral y AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán. Una vez se alcance un INR estable de <math>\geq 2,0</math>, se debe interrumpir la administración del anticoagulante parenteral y continuar la administración de AVK.</p>

Cambio de edoxabán		
Edoxabán	Anticoagulantes orales que no son AVK	Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el anticoagulante no AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán.
Edoxabán	Anticoagulantes parenterales	No se deben administrar estos medicamentos simultáneamente. Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el anticoagulante parenteral a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario reducir la dosis (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

Se debe evaluar la función renal a todos los pacientes calculando el aclaramiento de creatinina antes de iniciar el tratamiento con edoxabán para descartar a los pacientes con enfermedad renal terminal (es decir, aclaramiento de creatinina < 15 ml/min), para usar la dosis correcta de edoxabán en los pacientes con aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min (30 mg una vez al día) y en los pacientes con aclaramiento de creatinina > 50 ml/min (60 mg una vez al día) y cuando se decida utilizar edoxabán en los pacientes con aclaramiento de creatinina elevado (ver sección 4.4).

También se debe evaluar la función renal cuando se sospeche un cambio en la función renal durante el tratamiento (p. ej., hipovolemia, deshidratación y en caso de uso concomitante con ciertos medicamentos).

El método utilizado para calcular la función renal (aclaramiento de creatinina en ml/min) durante el desarrollo clínico de edoxabán fue el método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

- Para la creatinina en  $\mu\text{mol/l}$ :

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer})}{\text{creatinina sérica } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Para la creatinina en mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer})}{72 \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}}$$

Se recomienda utilizar este método cuando se evalúe el aclaramiento de creatinina de los pacientes antes y durante el tratamiento con edoxabán.

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50-80 ml/min), la dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min), la dosis recomendada de edoxabán es de 30 mg una vez al día (ver sección 5.2).

No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min) o en diálisis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Edoxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo de hemorragia clínicamente relevante (ver sección 4.3).

No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día (ver sección 5.2). Edoxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 4.4).

Los pacientes con las enzimas hepáticas elevadas (alanina-aminotransferasa [ALT] o aspartato-aminotransferasa [AST] > 2 veces el límite superior de la normalidad) o con la bilirrubina total  $\geq$  1,5 veces el límite superior de la normalidad fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, edoxabán debe utilizarse con precaución en esta población (ver las secciones 4.4 y 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con edoxabán, se deben realizar pruebas de la función hepática.

#### *Peso corporal*

En pacientes con un peso corporal  $\leq$  60 kg, la dosis recomendada de Roteas es de 30 mg una vez al día (ver sección 5.2).

#### *Sexo*

No es necesario reducir la dosis (ver sección 5.2).

#### *Uso de Roteas junto con inhibidores de la glucoproteína P (P-gp)*

En pacientes que toman Roteas junto con los siguientes inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol, la dosis recomendada de Roteas es de 30 mg una vez al día (ver sección 4.5).

No es necesario reducir la dosis para el uso concomitante con amiodarona, quinidina o verapamilo (ver sección 4.5).

No se ha estudiado el uso de Roteas con otros inhibidores de la P-gp, entre ellos los inhibidores de la proteasa del VIH.

#### *Pacientes que se someten a cardioversión*

Se puede iniciar o continuar el tratamiento con Roteas en pacientes que puedan precisar cardioversión. Para la cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, se debe comenzar el tratamiento con Roteas al menos **2 horas** antes de la cardioversión para garantizar una anticoagulación adecuada (ver las secciones 5.1 y 5.2). La cardioversión se debe realizar como máximo 12 horas después de la dosis de Roteas el día del procedimiento.

**Para todos los pacientes que se someten a cardioversión:** antes de la cardioversión, se debe confirmar que el paciente ha tomado Roteas de la forma prescrita. Las decisiones relacionadas con el comienzo y la duración del tratamiento se deben tomar siguiendo las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes que se someten a cardioversión.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Vía oral.

Edoxabán puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

Para los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de Roteas se pueden triturar y mezclar con agua o compota de manzana, y administrarse inmediatamente por vía oral (ver sección 5.2).

Alternativamente, los comprimidos de Roteas se pueden triturar y suspender en una pequeña cantidad de agua, y administrarse inmediatamente mediante sonda gástrica, la cual se irrigará con agua posteriormente (ver sección 5.2). Los comprimidos de Roteas triturados son estables en agua y en compota de manzana durante un periodo de hasta 4 horas.

### 4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sangrado activo clínicamente significativo.

Hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Hipertensión grave no controlada.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., HNF, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante oral (ver sección 4.2) o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central permeable (ver sección 4.5).

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

### 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Edoxabán 15 mg no está indicado como monoterapia ya que puede dar lugar a una disminución de la eficacia. Solo está indicado en el proceso de cambio de edoxabán 30 mg (pacientes con uno o más factores clínicos de aumento de la exposición; ver la tabla 1) a AVK, junto con una dosis de AVK adecuada (ver la tabla 2, sección 4.2).

#### Riesgo de hemorragia

Edoxabán aumenta el riesgo de sangrado y puede causar sangrados graves potencialmente mortales. Al igual que otros anticoagulantes, se recomienda utilizar edoxabán con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de edoxabán se debe interrumpir si se produce una hemorragia grave (ver las secciones 4.8 y 4.9).

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que recibían edoxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8). Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la tensión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

El efecto anticoagulante de edoxabán no se puede controlar de manera fiable con análisis de laboratorio convencionales.

No se dispone de ningún antídoto específico para revertir el efecto de edoxabán (ver sección 4.9).

La hemodiálisis no contribuye de forma significativa a la eliminación de edoxabán (ver sección 5.2).



### Pacientes de edad avanzada

La administración conjunta de edoxabán y ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución debido al riesgo potencialmente mayor de sangrado (ver sección 4.5).

### Insuficiencia renal

En sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min pero sin someterse a diálisis) las áreas bajo la curva (AUC) plasmáticas aumentaron en un 32 %, 74 % y 72 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal (ver sección 4.2 para una reducción de la dosis).

No se recomienda el uso de Roteas en pacientes con enfermedad renal terminal o en diálisis (ver las secciones 4.2 y 5.2).

### *Función renal en pacientes con fibrilación auricular no valvular*

Se observó una tendencia a una menor eficacia de edoxabán con el aumento del aclaramiento de creatinina en comparación con warfarina bien controlada (ver sección 5.1 para ENGAGE AF-TIMI 48 y los datos adicionales procedentes de E314 y ETNA-AF).

Se debe utilizar edoxabán en pacientes con fibrilación auricular no valvular y un aclaramiento de creatinina elevado únicamente después de una evaluación minuciosa del riesgo de acontecimientos tromboembólicos y de sangrado del paciente.

Evaluación de la función renal: se debe vigilar el aclaramiento de creatinina al comienzo del tratamiento en todos los pacientes y posteriormente cuando esté clínicamente indicado (ver sección 4.2).

### Insuficiencia hepática

No se recomienda edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Edoxabán se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2).

Los pacientes con enzimas hepáticas elevadas (ALT/AST > 2 veces el límite superior de la normalidad) o con la bilirrubina total  $\geq$  1,5 veces el límite superior de la normalidad fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, edoxabán se debe utilizar con precaución en esta población (ver las secciones 4.2 y 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con edoxabán, se deben realizar pruebas de la función hepática.

Se recomienda vigilar periódicamente la función hepática en los pacientes tratados con edoxabán durante más de 1 año.

### Interrupción en caso de cirugía y otras intervenciones

Si se debe interrumpir la anticoagulación para reducir el riesgo de sangrado en intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos, se debe interrumpir la administración de edoxabán lo antes posible y preferiblemente un mínimo de 24 horas antes de la intervención.

A la hora de decidir si se debe retrasar un procedimiento hasta que hayan transcurrido 24 horas desde la última dosis de edoxabán, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar lo más pronto posible la administración de edoxabán después de la intervención quirúrgica u otros procedimientos, siempre que se haya establecido una hemostasia adecuada, teniendo en cuenta que el tiempo hasta el inicio del efecto terapéutico anticoagulante de edoxabán es de 1-2 horas. Si no se pueden tomar medicamentos orales durante o después de la intervención quirúrgica, se debe contemplar la administración de un anticoagulante parenteral y luego cambiar a edoxabán oral una vez al día (ver sección 4.2).

### Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia

El uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia puede aumentar el riesgo de sangrado. Estos incluyen el AAS, los inhibidores plaquetarios P2Y<sub>12</sub>, otros antitrombóticos, el tratamiento fibrinolítico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (ver sección 4.5).

### Válvulas cardíacas protésicas y estenosis mitral de moderada a grave

No se ha estudiado edoxabán en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, en pacientes durante los 3 primeros meses tras la implantación de una válvula cardíaca bioprotésica, con o sin fibrilación auricular, o en pacientes con estenosis mitral de moderada a grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de edoxabán en estos pacientes.

### Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda edoxabán como una alternativa a la HNF en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en estas situaciones clínicas.

### Pacientes con cáncer activo

No se ha establecido la eficacia y seguridad de edoxabán en el tratamiento y/o prevención del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer activo.

### Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como edoxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

### Parámetros de coagulación de laboratorio

Aunque el tratamiento con edoxabán no requiere una monitorización rutinaria, se puede calcular el efecto en la anticoagulación mediante un ensayo anti-factor Xa (anti-FXa) cuantitativo calibrado que puede ayudar en la toma de decisiones clínicas en situaciones concretas como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia (ver también la sección 5.2).

Edoxabán prolonga las pruebas de coagulación convencionales como el tiempo de protrombina (TP), el INR y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), como consecuencia de la inhibición del factor Xa (FXa). Sin embargo, los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica prevista son pequeños, están sujetos a un alto grado de variabilidad y no son útiles para controlar el efecto anticoagulante de edoxabán.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Edoxabán se absorbe predominantemente en el tracto gastrointestinal superior. Por lo tanto, es posible que los medicamentos o las enfermedades que aumenten el vaciado gástrico y la motilidad intestinal reduzcan la disolución y la absorción de edoxabán.

## Inhibidores de la P-gp

Edoxabán es un sustrato del transportador de eflujo P-gp. En los estudios farmacocinéticos la administración de edoxabán junto con los inhibidores de la P-gp ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol, quinidina o verapamilo produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de edoxabán. El uso de edoxabán junto con ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol requiere una reducción de la dosis a 30 mg una vez al día. Según los datos clínicos, el uso de edoxabán junto con quinidina, verapamilo o amiodarona no requiere ninguna reducción de la dosis (ver sección 4.2).

No se ha estudiado el uso de edoxabán con otros inhibidores de la P-gp, incluidos los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Se debe administrar la dosis de 30 mg de edoxabán una vez al día durante el uso concomitante con los siguientes inhibidores de la P-gp:

- *Ciclosporina*: la administración simultánea de una dosis única de 500 mg de ciclosporina con una dosis única de 60 mg de edoxabán aumentó el AUC y la concentración máxima en suero ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de edoxabán en un 73 % y un 74 %, respectivamente.
- *Dronedarona*: la administración de 400 mg de dronedarona dos veces al día durante 7 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 5 aumentó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de edoxabán en un 85 % y un 46 %, respectivamente.
- *Eritromicina*: la administración de 500 mg de eritromicina cuatro veces al día durante 8 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 7 aumentó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de edoxabán en un 85 % y un 68 %, respectivamente.
- *Ketoconazol*: la administración de 400 mg de ketoconazol una vez al día durante 7 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 4 aumentó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de edoxabán en un 87 % y un 89 %, respectivamente.

Se recomienda la dosis de 60 mg de edoxabán una vez al día durante el uso concomitante con los siguientes inhibidores de la P-gp:

- *Quinidina*: la administración de 300 mg de quinidina una vez al día los días 1 y 4 y tres veces al día los días 2 y 3, junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 3, aumentó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de edoxabán durante 24 horas en un 77 % y un 85 %, respectivamente.
- *Verapamilo*: la administración de 240 mg de verapamilo una vez al día durante 11 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 10 aumentó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de edoxabán en aproximadamente un 53 %.
- *Amiodarona*: la administración de 400 mg de amiodarona una vez al día junto con 60 mg de edoxabán una vez al día aumentó el AUC en un 40 % y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 66 %. Esto no se consideró clínicamente significativo. En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 en fibrilación auricular no valvular, los resultados de eficacia y seguridad fueron similares en los sujetos con y sin el uso concomitante de amiodarona.

## Inductores de la P-gp

La administración conjunta de edoxabán y el inductor de la P-gp rifampicina produjo una disminución del AUC media de edoxabán y una disminución de la vida media, con posibles disminuciones de sus efectos farmacodinámicos. El uso simultáneo de edoxabán y otros inductores de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una disminución de la concentración plasmática de edoxabán. Edoxabán se debe utilizar con precaución cuando se administre junto con inductores de la P-gp.

## Sustratos de la P-gp

*Digoxina*: la administración de 60 mg de edoxabán una vez al día los días 1 a 14 con la administración conjunta de múltiples dosis diarias de 0,25 mg de digoxina dos veces al día (días 8 y 9) y de 0,25 mg

una vez al día (días 10 a 14) aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de edoxabán en un 17 %, sin ningún efecto significativo en el AUC o en el aclaramiento renal en estado estacionario. Al examinar también los efectos de edoxabán en la farmacocinética de digoxina, la  $C_{m\acute{a}x}$  de digoxina aumentó en un 28 % aproximadamente y el AUC en un 7 %. Esto no se consideró clínicamente relevante. No es necesario modificar la dosis cuando se administra edoxabán con digoxina.

#### Anticoagulantes, antiplaquetarios, AINE e ISRS/IRSN

*Anticoagulantes:* la administración conjunta de edoxabán con otros anticoagulantes está contraindicada debido al aumento del riesgo de sangrado (ver sección 4.3).

*AAS:* la administración conjunta de AAS (100 mg o 325 mg) y edoxabán aumentó el tiempo de sangrado respecto a cada uno de estos medicamentos solos. La administración conjunta de altas dosis de AAS (325 mg) aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de edoxabán en estado estacionario en un 35 % y un 32 %, respectivamente. No se recomienda el uso simultáneo crónico de altas dosis de AAS (325 mg) con edoxabán. La administración concomitante de dosis mayores de 100 mg de AAS debe realizarse únicamente con supervisión médica.

En los estudios clínicos se permitió el uso concomitante de AAS (dosis bajas  $\leq 100$  mg/día), otros antiplaquetarios y tienopiridinas y se produjo un aumento del sangrado mayor de aproximadamente 2 veces en comparación con el uso no concomitante, aunque la incidencia fue similar en los grupos de edoxabán y warfarina (ver sección 4.4). La administración conjunta de una dosis baja de AAS ( $\leq 100$  mg) no afectó a la exposición máxima o total de edoxabán ni después de una dosis única ni en el estado estacionario.

Se puede administrar edoxabán conjuntamente con dosis bajas de AAS ( $\leq 100$  mg/día).

*Inhibidores plaquetarios:* en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 se permitió el uso concomitante de tienopiridinas (p. ej., clopidogrel) en monoterapia y produjo un aumento del sangrado clínicamente relevante, aunque el riesgo de sangrado fue menor con edoxabán que con warfarina (ver sección 4.4).

La experiencia relativa al uso de edoxabán con terapia de doble antiagregación o con fibrinolíticos es muy limitada.

*AINE:* la administración conjunta de naproxeno y edoxabán aumentó el tiempo de sangrado respecto a cada uno de estos medicamentos solos. Naproxeno no tuvo ningún efecto en la  $C_{m\acute{a}x}$  o en el AUC de edoxabán. En los estudios clínicos, la administración conjunta de AINE produjo un aumento del sangrado clínicamente relevante. No se recomienda el uso crónico de AINE con edoxabán.

*ISRS/IRSN:* al igual que sucede con otros anticoagulantes, existe la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de sangrado en caso de uso concomitante con ISRS o IRSN debido a su efecto descrito sobre las plaquetas (ver sección 4.4).

#### Efecto de edoxabán en otros medicamentos

Edoxabán aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de digoxina administrada simultáneamente en un 28 %; sin embargo, el AUC no se vio afectada. Edoxabán no tuvo ningún efecto en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de quinidina.

Edoxabán redujo la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de verapamilo administrado simultáneamente en un 14 % y 16 %, respectivamente.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con edoxabán.

### Embarazo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Debido a la posible toxicidad para la reproducción, el riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que edoxabán atraviesa la barrera placentaria, Roteas está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

### Lactancia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en mujeres en periodo de lactancia. Los datos en animales indican que edoxabán se excreta en la leche materna. Por lo tanto, Roteas está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

### Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con edoxabán para evaluar los efectos sobre la fertilidad en seres humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto (ver sección 5.3).

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Roteas sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de edoxabán en dos estudios de fase III (21.105 pacientes con fibrilación auricular no valvular y 8292 pacientes con tromboembolismo venoso [trombosis venosa profunda y embolia pulmonar]) y en la experiencia poscomercialización.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas con el tratamiento con edoxabán son epistaxis (7,7 %), hematuria (6,9 %) y anemia (5,3 %).

El sangrado puede producirse en cualquier lugar y puede ser grave e incluso mortal (ver sección 4.4).

### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 3 se facilita un listado de las reacciones adversas de los dos estudios pivotaes de fase III en pacientes con TEV y con FANV combinadas para las dos indicaciones y las reacciones adversas farmacológicas identificadas en el ámbito poscomercialización. Las reacciones adversas están clasificadas conforme a la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias del MedDRA, y conforme a la siguiente convención de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 3: Listado de las reacciones adversas de los estudios de FANV y TEV**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Anemia	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Reacción anafiláctica	Raras
Edema alérgico	Raras
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Mareos	Frecuentes
Cefalea	Frecuentes
Hemorragia intracraneal	Poco frecuentes
Hemorragia subaracnoidea	Raras
<b>Trastornos oculares</b>	
Hemorragia conjuntival/escleral	Poco frecuentes
Hemorragia intraocular	Poco frecuentes
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Hemorragia pericárdica	Raras
<b>Trastornos vasculares</b>	
Otra hemorragia	Poco frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Epistaxis	Frecuentes
Hemoptisis	Poco frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Dolor abdominal	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal inferior	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal superior	Frecuentes
Hemorragia bucal/faríngea	Frecuentes
Náuseas	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Raras
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Aumento de la bilirrubina en sangre	Frecuentes
Aumento de la gammaglutamil-transferasa	Frecuentes
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Poco frecuentes
Aumento de las transaminasas	Poco frecuentes
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Hemorragia cutánea de tejidos blandos	Frecuentes
Exantema	Frecuentes
Prurito	Frecuentes
Urticaria	Poco frecuentes

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Hemorragia intramuscular (sin síndrome compartimental)	Raras
Hemorragia intraarticular	Raras
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Hematuria macroscópica/hemorragia uretral	Frecuentes
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Hemorragia vaginal <sup>1</sup>	Frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Hemorragia en la zona de punción	Frecuentes
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática	Frecuentes
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Hemorragia en la zona de cirugía	Poco frecuentes
Hemorragia subdural	Raras
Hemorragia por procedimiento médico	Raras

<sup>1</sup> Las tasas de notificación se basan en la población femenina de los estudios clínicos. El sangrado vaginal se notificó con frecuencia en mujeres menores de 50 años, mientras que fue poco frecuente en mujeres mayores de 50 años.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Anemia hemorrágica*

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de edoxabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia posthemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (ver sección 4.9). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que recibían edoxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes como, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con medicamentos que afecten a la hemostasia (ver sección 4.4). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o “shock” de causa desconocida.

Se han notificado con edoxabán complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

La sobredosis con edoxabán puede producir hemorragias. La experiencia con casos de sobredosis es muy limitada.

No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de edoxabán.

Se puede considerar la administración temprana de carbón activado en caso de sobredosis por edoxabán para reducir la absorción. Esta recomendación se basa en el tratamiento estándar de sobredosis por medicamentos y en los datos disponibles con compuestos similares, ya que el uso de carbón activado para reducir la absorción de edoxabán no se ha estudiado específicamente en el programa clínico de edoxabán.

### Tratamiento de la hemorragia

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con edoxabán, se debe retrasar la siguiente administración de edoxabán o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Edoxabán tiene una vida media de entre 10 y 14 horas aproximadamente (ver sección 5.2). Las medidas terapéuticas se deben individualizar según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reposición de líquidos, soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o de la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

En caso de hemorragia potencialmente mortal que no se pueda controlar con medidas tales como transfusiones o hemostasia, la administración de un concentrado de complejo de protrombina (CCP) de 4 factores a 50 UI/kg ha demostrado revertir los efectos de edoxabán 30 minutos después de finalizar la perfusión.

Asimismo, se puede considerar la administración de factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, hay una experiencia clínica limitada con el uso de este producto en pacientes que reciben edoxabán.

Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de edoxabán.

No hay experiencia con antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido aminocaproico) en pacientes tratados con edoxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con hemostáticos sistémicos (desmopresina, aprotinina) en pacientes tratados con edoxabán. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que edoxabán sea dializable.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa; código ATC: B01AF03

#### Mecanismo de acción

Edoxabán es un inhibidor altamente selectivo, directo y reversible del FXa, la serina proteasa que se encuentra en la última vía común de la cascada de coagulación. Edoxabán inhibe el FXa libre y la actividad de la protrombinasa. La inhibición del FXa en la cascada de coagulación reduce la



producción de trombina, prolonga el tiempo de coagulación y reduce el riesgo de formación de trombos.

### Efectos farmacodinámicos

Edoxabán produce un inicio rápido de los efectos farmacodinámicos en 1 a 2 horas, lo que corresponde con la exposición máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de edoxabán. Los efectos farmacodinámicos determinados mediante el ensayo de anti-FXa son predecibles y están relacionados con la dosis y la concentración de edoxabán. Como consecuencia de la inhibición del FXa, edoxabán también prolonga el tiempo de coagulación en pruebas como el TP y el TTPa. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación son los de esperar con la dosis terapéutica; sin embargo, estos cambios son pequeños, están sujetos a una gran variabilidad y no son útiles para controlar el efecto anticoagulante de edoxabán.

#### *Efectos en los marcadores de coagulación al cambiar de rivaroxabán, dabigatrán o apixabán a edoxabán*

En los estudios de farmacología clínica los sujetos sanos recibieron 20 mg de rivaroxabán una vez al día, 150 mg de dabigatrán dos veces al día o 5 mg de apixabán dos veces al día, seguidos de una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 4. Se determinó el efecto en el TP y en otros biomarcadores de coagulación (p. ej., anti-FXa, TTPa). Tras cambiar a edoxabán el día 4, el TP fue equivalente al del día 3 con rivaroxabán y apixabán. En el caso de dabigatrán se observó una mayor actividad del TTPa tras la administración de edoxabán con el tratamiento previo con dabigatrán en comparación con la actividad observada tras el tratamiento con edoxabán solo. Se considera que esto se debe al efecto residual del tratamiento con dabigatrán; sin embargo, esto no dio lugar a una prolongación del tiempo de sangrado.

En función de estos datos, al cambiar de estos anticoagulantes a edoxabán, la primera dosis de edoxabán se puede iniciar a la hora de la siguiente dosis programada del anticoagulante previo (ver sección 4.2).

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Prevención del ictus y de la embolia sistémica*

El programa clínico de edoxabán en la fibrilación auricular fue diseñado para demostrar la eficacia y la seguridad en dos grupos de dosis de edoxabán en comparación con warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en sujetos con FANV y con riesgo de moderado a alto de ictus y de eventos embólicos sistémicos (EES).

En el estudio pivotal ENGAGE AF-TIMI 48 (un estudio dirigido a eventos, de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y de grupos paralelos), 21.105 sujetos, con una puntuación media de 2,8 en insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus, ictus (CHADS<sub>2</sub>), fueron aleatorizados al grupo de tratamiento de 30 mg de edoxabán una vez al día o al grupo de tratamiento de 60 mg de edoxabán una vez al día o a warfarina. Se redujo la dosis a la mitad a los sujetos de los dos grupos de tratamiento con edoxabán si presentaban uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), peso corporal bajo ( $\leq 60$  kg) o uso simultáneo de inhibidores específicos de la P-gp (verapamilo, quinidina, dronedarona).

La variable principal de eficacia fue la combinación de ictus y EES. Las variables secundarias de eficacia incluyeron: la combinación de ictus, EES y mortalidad cardiovascular; eventos adversos cardiovasculares mayores, que es la combinación de infarto de miocardio (IM) no mortal, ictus no mortal, EES no mortal y muerte por causas cardiovasculares o sangrado; y la combinación de ictus, EES y mortalidad por todas las causas.

La mediana de exposición al medicamento del estudio en los grupos de tratamiento de 60 mg y 30 mg de edoxabán fue de 2,5 años. La mediana de seguimiento del estudio en los grupos de tratamiento de 60 mg y 30 mg de edoxabán fue de 2,8 años. La mediana de exposición en años-sujeto fue de 15.471 y 15.840 en los grupos de tratamiento de 60 mg y 30 mg, respectivamente; y la mediana de seguimiento en años-sujeto fue de 19.191 y 19.216 en los grupos de tratamiento de 60 mg y 30 mg, respectivamente.

En el grupo de warfarina, la mediana de TTR (tiempo en rango terapéutico, INR de 2,0 a 3,0) fue del 68,4 %.

El análisis principal de eficacia tenía como objeto demostrar la no inferioridad de edoxabán frente a warfarina con respecto al primer ictus o EES que ocurriera durante el tratamiento o en los 3 días siguientes a la última dosis tomada en la población por intención de tratar modificada (mITT). La dosis de 60 mg de edoxabán no fue inferior a warfarina en la variable principal de valoración de eficacia de ictus o de EES (el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 97,5 % del *hazard ratio* (HR) estaba por debajo del margen de no inferioridad de 1,38 previamente especificado (Tabla 4).

**Tabla 4: Ictus y EES en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, durante el tratamiento)**

Variable principal de valoración	Edoxabán 60 mg (dosis reducida de 30 mg) (N = 7012)	Warfarina (N = 7012)
<b>Primer ictus/EES<sup>a</sup></b>		
n	182	232
Tasa de acontecimientos (%/año) <sup>b</sup>	1,18	1,50
HR (IC del 97,5 %)	0,79 (0,63-0,99)	
Valor p para no inferioridad <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Primer ictus isquémico</b>		
n	135	144
Tasa de acontecimientos (%/año) <sup>b</sup>	0,87	0,93
HR (IC del 95 %)	0,94 (0,75-1,19)	
<b>Primer ictus hemorrágico</b>		
n	40	76
Tasa de acontecimientos (%/año) <sup>b</sup>	0,26	0,49
HR (IC del 95 %)	0,53 (0,36-0,78)	
<b>Primer EES</b>		
n (%/año) <sup>a</sup>	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (IC del 95 %)	0,62 (0,26-1,50)	

Abreviaturas: HR = *hazard ratio* frente a warfarina, IC = intervalo de confianza, n = número de eventos, mITT = intención de tratar modificada, N = número de sujetos en la población mITT, EES = evento embólico sistémico.

<sup>a</sup> Un sujeto puede estar representado en múltiples filas.

<sup>b</sup> La tasa de eventos (%/año) se calcula como el número de eventos/sujeto-año de exposición.

<sup>c</sup> El valor p bilateral se basa en el margen de no inferioridad de 1,38.

Durante el periodo global del estudio en la población ITT (grupo de análisis para demostrar la superioridad), se adjudicaron ictus o EES en 296 sujetos del grupo de 60 mg de edoxabán (1,57 % al año) y 337 sujetos del grupo de warfarina (1,80 % al año). En comparación con los sujetos tratados con warfarina, el *hazard ratio* (HR) en el grupo de 60 mg de edoxabán fue de 0,87 (IC del 99 %: 0,71-1,07, p = 0,08 para la superioridad).

En los análisis de subgrupos, en los sujetos del grupo de tratamiento de 60 mg a quienes se redujo la dosis a 30 mg en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 (por peso corporal  $\leq 60$  kg, insuficiencia renal moderada o uso simultáneo de inhibidores de la P-gp), la tasa de acontecimientos fue del 2,29 % al año para la variable principal de valoración, en comparación con una tasa del 2,66 % al año en los sujetos equiparados del grupo de warfarina (HR [IC del 95 %]: 0,86 [0,66-1,13]).

Los resultados de eficacia en los principales subgrupos previamente especificados (con reducción de la dosis en caso necesario), incluidos edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, antecedentes de ictus o de ataque isquémico transitorio, diabetes e inhibidores de la P-gp, fueron en general coherentes con los resultados de eficacia principales en la población global estudiada en el ensayo.

El HR (60 mg de edoxabán frente a warfarina) para la variable principal de valoración en los centros con un tiempo medio menor de INR en el intervalo terapéutico (INR TTR) para warfarina fue de 0,73-0,80 para los 3 cuartiles más bajos (INR TTR  $\leq 57,7$  % a  $\leq 73,9$  %). Fue de 1,07 en los centros con el mejor control del tratamiento con warfarina (4º cuartil con  $> 73,9$  % de los valores de INR en el intervalo terapéutico).

Se observó una interacción estadísticamente significativa entre el efecto de edoxabán frente a warfarina en la variable principal del estudio (ictus/EES) y en la función renal (valor p 0,0042; mITT, periodo global del estudio).

En la Tabla 5 se muestra el número de ictus isquémicos/EES según la categoría de aclaramiento de creatinina en pacientes con fibrilación auricular no valvular en ENGAGE AF-TIMI 48. Se observa una disminución de la tasa de acontecimientos con el aumento del aclaramiento de creatinina en ambos grupos de tratamiento.

**Tabla 5: Número de ictus isquémicos/EES según la categoría de aclaramiento de creatinina en ENGAGE AF-TIMI 48, periodo global del estudio en el conjunto de análisis mITT**

Subgrupo de de aclaramiento de creatinina (ml/min)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarina (N = 7012)			HR (IC del 95 %)
	n	Número de acontec.	Tasa de acontec. (%/año)	n	Número de acontec.	Tasa de acontec. (%/año)	
$\geq 30$ a $\leq 50$	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66, 1,31)
$> 50$ a $\leq 70$	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66, 1,18)
$> 70$ a $\leq 90$	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61, 1,37)
$> 90$ a $\leq 110$	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1,89)
$> 110$ a $\leq 130$	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2,85)
$> 130$	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Abreviaturas: N = número de sujetos en la población mITT en el periodo global del estudio; mITT = población por intención de tratar modificada; n = número de pacientes en el subgrupo; HR = *hazard ratio* frente a warfarina; IC = intervalo de confianza.

\*HR no computado si el número de acontecimientos es  $< 5$  en un grupo de tratamiento.

Dentro de los subgrupos de función renal, los resultados de las variables de valoración secundarias de eficacia fueron coherentes con los de la variable de valoración principal.

Las pruebas de superioridad se realizaron en el periodo global del estudio en la población por intención de tratar.

Se produjeron casos de ictus y EES en menos sujetos del grupo de tratamiento con 60 mg de edoxabán que en el grupo de warfarina (1,57 % y 1,80 % al año, respectivamente), con un HR de 0,87 (IC del 99 %: 0,71-1,07, p = 0,0807 para superioridad).

En las variables de valoración compuestas previamente especificadas para la comparación entre el grupo de tratamiento de 60 mg de edoxabán y el grupo de warfarina, el HR (IC del 99 %) para ictus, EES y mortalidad cardiovascular fue de 0,87 (0,76-0,99), para acontecimientos adversos cardiovasculares mayores fue de 0,89 (0,78-1,00) y para ictus, EES y mortalidad por todas las causas fue de 0,90 (0,80-1,01).

Los resultados de mortalidad por todas las causas (muertes adjudicadas) en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 fueron de 769 (3,99 % por año) en los sujetos que recibieron 60 mg de edoxabán (dosis reducida de 30 mg) en comparación con 836 (4,35 % por año) con warfarina (HR [IC del 95 %]: 0,91 [0,83-1,01]).

Mortalidad por todas las causas (muertes adjudicadas) según subgrupo renal (edoxabán frente a warfarina): aclaramiento de creatinina  $30 \leq 50$  ml/min (HR [IC del 95 %]: 0,81 [0,68-0,97]); aclaramiento de creatinina  $> 50$  a  $< 80$  ml/min (HR [IC del 95 %]: 0,87 (0,75-1,02)); aclaramiento de creatinina  $\geq 80$  ml/min (HR [IC del 95 %]: 1,15 [0,95-1,40]).

La dosis de 60 mg de edoxabán (dosis reducida de 30 mg) produjo una menor tasa de mortalidad cardiovascular en comparación con warfarina (HR [IC del 95 %]: 0,86 [0,77-0,97]).

Datos de eficacia adjudicados de mortalidad cardiovascular según subgrupo renal (edoxabán frente a warfarina): aclaramiento de creatinina  $30 \leq 50$  ml/min (HR [IC del 95 %]: 0,80 [0,65-0,99]); aclaramiento de creatinina  $> 50$  a  $< 80$  ml/min (HR [IC del 95 %]: 0,75 [0,62-0,90]); aclaramiento de creatinina  $\geq 80$  ml/min (HR [IC del 95 %]: 1,16 [0,92-1,46]).

La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor.

En comparación con el grupo de warfarina hubo una reducción significativa del riesgo en el grupo de tratamiento de 60 mg de edoxabán del sangrado mayor (2,75 % y 3,43 % al año, respectivamente) (HR [IC del 95 %]: 0,80 [0,71-0,91];  $p = 0,0009$ ), hemorragia intracraneal (0,39 % y 0,85 % al año, respectivamente) (HR [IC del 95 %]: 0,47 [0,34-0,63];  $p < 0,0001$ ) y otros tipos de sangrado (Tabla 6).

La reducción de los sangrados mortales fue también significativa en el grupo de tratamiento de 60 mg de edoxabán en comparación con el grupo de warfarina (0,21 % y 0,38 %) (HR [IC del 95 %]: 0,55 [0,36-0,84];  $p = 0,0059$  para superioridad), principalmente debido a la reducción de los sangrados intracraneales mortales (HR [IC del 95 %]: 0,58 [0,35-0,95];  $p = 0,0312$ ).

**Tabla 6: Acontecimientos hemorrágicos en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48: análisis de seguridad durante el tratamiento**

	<b>Edoxabán 60 mg (dosis reducida de 30 mg) (N = 7012)</b>	<b>Warfarina (N = 7012)</b>
<b>Sangrado mayor</b>		
n	418	524
Tasa de acontecimientos (%/año) <sup>a</sup>	2,75	3,43
HR (IC del 95 %)	0,80 (0,71-0,91)	
Valor p	0,0009	
<b>Hemorragia intracraneal<sup>b</sup></b>		
n	61	132
Tasa de acontecimientos (%/año) <sup>a</sup>	0,39	0,85
HR (IC del 95 %)	0,47 (0,34-0,63)	
<b>Sangrado mortal</b>		
n	32	59
Tasa de acontecimientos (%/año) <sup>a</sup>	0,21	0,38
HR (IC del 95 %)	0,55 (0,36-0,84)	
<b>Sangrado no mayor clínicamente relevante</b>		
n	1214	1396
Tasa de acontecimientos (%/año) <sup>a</sup>	8,67	10,15
HR (IC del 95 %)	0,86 (0,80-0,93)	
<b>Cualquier sangrado confirmado<sup>c</sup></b>		
n	1865	2114
Tasa de acontecimientos (%/año) <sup>a</sup>	14,15	16,40
HR (IC del 95 %)	0,87 (0,82-0,92)	

Abreviaturas: HR = *hazard ratio* frente a warfarina, IC = intervalo de confianza, n = número de sujetos con eventos, N = número de sujetos en la población de seguridad.

<sup>a</sup> La tasa de eventos (%/año) se calcula como el número de eventos/sujeto-año de exposición.

<sup>b</sup> La hemorragia intracraneal incluye el ictus hemorrágico primario, la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia epidural/subdural y el ictus isquémico con conversión a hemorragia mayor. El número de hemorragias intracraneales incluye todas las hemorragias intracraneales notificadas en los cuadernos de recogida de datos electrónicos (eCRD) de sangrados cerebrovasculares y no intracraneales adjudicados y confirmados por los adjudicadores.

<sup>c</sup> “Cualquier sangrado confirmado” incluye los que el adjudicador definió como clínicamente evidentes.

Nota: Un sujeto puede estar incluido en múltiples subcategorías si presentó un acontecimiento de dichas categorías. En el análisis se incluye el primer acontecimiento de cada categoría.

En las Tablas 7, 8 y 9 se muestra el número de sangrados mayores, sangrados mortales y hemorragias intracraneales, respectivamente, según la categoría de aclaramiento de creatinina en pacientes con fibrilación auricular no valvular en ENGAGE AF-TIMI 48. Se observa una disminución de la tasa de acontecimientos con el aumento del aclaramiento de creatinina en ambos grupos de tratamiento.

**Tabla 7: Número de acontecimientos de sangrado mayor según la categoría de aclaramiento de creatinina en ENGAGE AF-TIMI 48, análisis de seguridad durante el tratamiento<sup>a</sup>**

Subgrupo de de aclaramiento de creatinina (ml/min)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarina (N = 7012)			HR (IC del 95 %)
	n	Número de acontec.	Tasa de acontec. (%/año)	n	Número de acontec.	Tasa de acontec. (%/año)	
≥ 30 a ≤ 50	1302	96	3,91	1305	128	5,23	0,75 (0,58, 0,98)
> 50 a ≤ 70	2093	148	3,31	2106	171	3,77	0,88 (0,71, 1,10)
> 70 a ≤ 90	1661	108	2,88	1703	119	3,08	0,93 (0,72, 1,21)
> 90 a ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34, 0,84)
> 110 a ≤ 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)

**Tabla 8: Número de acontecimientos de sangrado mortal según la categoría de aclaramiento de creatinina en ENGAGE AF-TIMI 48, análisis de seguridad durante el tratamiento<sup>a</sup>**

Subgrupo de de aclaramiento de creatinina (ml/min)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarina (N = 7012)			HR (IC del 95 %)
	n	Número de acontec.	Tasa de acontec. (%/año)	n	Número de acontec.	Tasa de acontec. (%/año)	
≥ 30 a ≤ 50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
> 50 a ≤ 70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
> 70 a ≤ 90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
> 90 a ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 a ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

**Tabla 9: Número de acontecimientos de hemorragia intracranial según la categoría de aclaramiento de creatinina en ENGAGE AF-TIMI 48, análisis de seguridad durante el tratamiento<sup>a</sup>**

Subgrupo de de aclaramiento de creatinina (ml/min)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarina (N = 7012)			HR (IC del 95 %)
	n	Número de acontec.	Tasa de acontec. (%/año)	n	Número de acontec.	Tasa de acontec. (%/año)	
≥ 30 a ≤ 50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
> 50 a ≤ 70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
> 70 a ≤ 90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
> 90 a ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
> 110 a ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Abreviaturas: N = número de sujetos en la población mITT en el periodo global del estudio; mITT = población por intención de tratar modificada, n = número de pacientes en el subgrupo; HR = *hazard ratio* frente a warfarina; IC = intervalo de confianza.

\*HR no computado si el número de acontecimientos es < 5 en un grupo de tratamiento.

<sup>a</sup> Durante el tratamiento: Tiempo desde la primera dosis del medicamento del estudio hasta la última dosis más 3 días.

En los análisis de subgrupos, en los sujetos del grupo de tratamiento de 60 mg a quienes se redujo la dosis a 30 mg en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 por peso corporal  $\leq 60$  kg, insuficiencia renal moderada o uso simultáneo de inhibidores de la P-gp, 104 (3,05 % al año) de los sujetos con la dosis reducida de 30 mg de edoxabán y 166 (4,85 % al año) de los sujetos con la dosis reducida de warfarina presentaron un acontecimiento de sangrado mayor (HR [IC del 95 %]: 0,63 [0,50-0,81]).

En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 hubo una mejora significativa en el resultado clínico neto (primer ictus, EES, sangrado mayor o mortalidad por todas las causas; población por intención de tratar modificada [mITT], periodo global del estudio) a favor de edoxabán, HR (IC del 95 %): 0,89 (0,83-0,96);  $p = 0,0024$ , al comparar el grupo de tratamiento de 60 mg de edoxabán con warfarina.

#### *Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP (TEV)*

El programa clínico de edoxabán en el tromboembolismo venoso fue diseñado para demostrar la eficacia y la seguridad de edoxabán en el tratamiento de la TVP y la EP y en la prevención de las recurrencias de la TVP y la EP.

En el estudio pivotal Hokusai-VTE, 8292 sujetos fueron aleatorizados para recibir tratamiento inicial con heparina (enoxaparina o heparina no fraccionada) seguida de 60 mg de edoxabán una vez al día o el comparador. En el grupo del comparador, los sujetos recibieron tratamiento inicial con heparina de forma simultánea con warfarina, ajustado hasta un INR objetivo de 2,0 a 3,0, seguido de warfarina sola. La duración del tratamiento fue de 3 a 12 meses, determinada por el investigador en función de las características clínicas del paciente.

La mayoría de los pacientes tratados con edoxabán eran caucásicos (69,6 %) y asiáticos (21,0 %); el 3,8 % eran de raza negra y el 5,3 % fueron clasificados como “Otra raza”.

La duración del tratamiento fue de 3 meses como mínimo en 3718 sujetos (91,6 %) con edoxabán frente a 3727 sujetos (91,4 %) con warfarina; de 6 meses como mínimo en 3495 sujetos (86,1 %) con edoxabán frente a 3491 sujetos (85,6 %) con warfarina; y de 12 meses en 1643 sujetos (40,5 %) con edoxabán frente a 1659 sujetos (40,4 %) con warfarina.

La variable principal de eficacia fue la recurrencia del tromboembolismo venoso sintomático, definido como la combinación de recurrencia de la TVP sintomática, EP sintomática no mortal y EP mortal en los sujetos durante el periodo del estudio de 12 meses. Las variables secundarias de eficacia incluyeron el resultado clínico compuesto de recurrencia del tromboembolismo venoso y mortalidad por todas las causas.

Se utilizó una dosis de 30 mg de edoxabán una vez al día en los sujetos con uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min); peso corporal  $\leq 60$  kg; uso concomitante de inhibidores específicos de la P-gp.

En el estudio Hokusai-VTE (Tabla 10) edoxabán demostró ser no inferior a warfarina en la variable principal de eficacia, recurrencia del tromboembolismo venoso, que ocurrió en 130 de los 4118 sujetos (3,2 %) del grupo de edoxabán frente a 146 de los 4122 sujetos (3,5 %) del grupo de warfarina (HR [IC del 95 %]: 0,89 [0,70-1,13];  $p < 0,0001$  para no inferioridad). En el grupo de warfarina, la mediana de TTR (INR de 2,0 a 3,0) fue del 65,6 %. De los sujetos que tenían EP (con o sin TVP), 47 sujetos (2,8 %) con edoxabán y 65 sujetos (3,9 %) con warfarina presentaron recurrencia del tromboembolismo venoso (HR [IC del 95 %]: 0,73 [0,50-1,06]).

**Tabla 10: Resultados de eficacia del estudio Hokusai-VTE: población mITT, periodo global del estudio**

Variable principal <sup>a</sup>	Edoxabán 60 mg (dosis reducida de 30 mg) (N = 4118)	Warfarina (N = 4122)	Edoxabán frente a warfarina HR (IC del 95 %) <sup>b</sup> Valor p <sup>c</sup>
Todos los sujetos con recurrencia del tromboembolismo venoso sintomático, <sup>c</sup> n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70-1,13) valor p < 0,0001 (no inferioridad)
EP con o sin TVP	73 (1,8)	83 (2,0)	
EP mortal o muerte en la que no se puede descartar la EP	24 (0,6)	24 (0,6)	
EP no mortal	49 (1,2)	59 (1,4)	
TVP solo	57 (1,4)	63 (1,5)	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; TVP = trombosis venosa profunda; mITT = intención de tratar modificada; HR = *hazard ratio* frente a warfarina; n = número de sujetos con eventos; N = número de sujetos en la población mITT; EP = embolia pulmonar; TEV = tromboembolismo venoso.

- <sup>a</sup> La variable principal de valoración de eficacia es el TEV sintomático recurrente adjudicado (es decir, la variable de valoración compuesta de TVP, EP no mortal y EP mortal).
- <sup>b</sup> El HR y el IC bilateral se basan en el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, que incluye el tratamiento y los siguientes factores de estratificación de la aleatorización como covariables: diagnóstico inicial (EP con o sin TVP, TVP solo), factores de riesgo basales (factores temporales, todos los demás) y la necesidad de la dosis de 30 mg de edoxabán/placebo de edoxabán en la aleatorización (sí/no).
- <sup>c</sup> El valor p es para el margen de no inferioridad de 1,5 previamente especificado.

En los sujetos a quienes se redujo la dosis a 30 mg (predominantemente peso corporal bajo o función renal) 15 sujetos (2,1 %) con edoxabán y 22 (3,1 %) con warfarina presentaron recurrencia del tromboembolismo venoso (HR [IC del 95 %]: 0,69 [0,36-1,34]).

La variable de valoración compuesta secundaria de recurrencia del tromboembolismo venoso y mortalidad por todas las causas ocurrió en 138 sujetos (3,4 %) del grupo de edoxabán y en 158 sujetos (3,9 %) del grupo de warfarina (HR [IC del 95 %]: 0,87 [0,70-1,10]).

Los resultados de mortalidad por todas las causas (muertes adjudicadas) en el estudio Hokusai-VTE fueron de 136 (3,3 %) para los sujetos tratados con 60 mg de edoxabán (dosis reducida de 30 mg) en comparación con 130 (3,2 %) con warfarina.

En un análisis de subgrupos previamente especificados de sujetos con EP, se identificó que 447 (30,6 %) y 483 (32,2 %) de los sujetos tratados con edoxabán y warfarina, respectivamente, tenían EP y un valor del fragmento N terminal del precursor del péptido natriurético de tipo B (NT-proBNP)  $\geq$  500 pg/ml. La variable principal de eficacia se produjo en 14 (3,1 %) y 30 (6,2 %) de los sujetos tratados con edoxabán y warfarina, respectivamente (HR [IC del 95 %]: 0,50 [0,26-0,94]).

Los resultados de eficacia en los principales subgrupos previamente especificados (con reducción de la dosis en caso necesario), incluidos edad, peso corporal, sexo y estado de la función renal, fueron coherentes con los resultados de eficacia principales de la población global estudiada en el ensayo.

La variable principal de seguridad fue el sangrado clínicamente relevante (mayor o no mayor clínicamente relevante).

En la Tabla 11 se resumen los eventos hemorrágicos adjudicados en el conjunto de análisis de la seguridad durante el periodo de tratamiento.



Hubo una reducción significativa del riesgo en el grupo de edoxabán en comparación con warfarina en la variable principal de seguridad de sangrado clínicamente relevante, una combinación de sangrado mayor o sangrado no mayor clínicamente relevante, que ocurrió en 349 de los 4118 sujetos (8,5 %) del grupo de edoxabán y en 423 de los 4122 sujetos (10,3 %) del grupo de warfarina (HR [IC del 95 %]: 0,81 [0,71-0,94]; p = 0,004 para superioridad).

**Tabla 11: Eventos de sangrado en el estudio Hokusai-VTE - Análisis de la seguridad durante el periodo en tratamiento<sup>a</sup>**

	<b>Edoxabán 60 mg (dosis reducida de 30 mg) (N = 4118)</b>	<b>Warfarina (N = 4122)</b>
<b>Sangrado clínicamente relevante (mayor y no mayor clínicamente relevante),<sup>b</sup> n (%)</b>		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (IC del 95 %)	0,81 (0,71-0,94)	
Valor p	0,004 (para superioridad)	
<b>Sangrado mayor n (%)</b>		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (IC del 95 %)	0,84 (0,59-1,21)	
Hemorragia intracraneal mortal	0	6 (0,1)
Hemorragia intracraneal no mortal	5 (0,1)	12 (0,3)
<b>Sangrado no mayor clínicamente relevante</b>		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (IC del 95 %)	0,80 (0,68-0,93)	
<b>Todos los sangrados</b>		
n	895 (21,7)	1056 (25,6)
HR (IC del 95 %)	0,82 (0,75-0,90)	

Abreviaturas: HR = *hazard ratio* frente a warfarina; IC = intervalo de confianza; N = número de sujetos en la población de seguridad; n = número de eventos

<sup>a</sup> Periodo en tratamiento: tiempo desde la primera dosis del medicamento del estudio hasta la última dosis más 3 días.

<sup>b</sup> Variable principal de seguridad: sangrado clínicamente relevante (compuesto de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante).

En los análisis de subgrupos, en los sujetos a quienes se redujo la dosis a 30 mg en el estudio Hokusai-VTE por peso corporal  $\leq 60$  kg, insuficiencia renal moderada o uso simultáneo de inhibidores de la P-gp, 58 (7,9 %) de los sujetos con la dosis reducida de 30 mg de edoxabán y 92 (12,8 %) de los sujetos de warfarina presentaron un acontecimiento de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante (HR [95 %]: 0,62 [0,44, 0,86]).

En el estudio Hokusai-VTE, el HR (IC del 95 %) del resultado clínico neto (recurrencia del tromboembolismo venoso, sangrado mayor o mortalidad por todas las causas; población mITT, periodo global del estudio) fue de 1,00 (0,85, 1,18) al comparar edoxabán con warfarina.

*Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV y aclaramiento de la creatinina elevado (aclaramiento de la creatinina > 100 ml/min)*

Se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado y específico (E314) en 607 pacientes con FANV y aclaramiento de la creatinina elevado (aclaramiento de la creatinina > 100 ml/min determinado con el método de Cockcroft-Gault) con el objetivo principal de evaluar la farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD) de una pauta posológica de 60 mg de edoxabán una vez al día frente a 75 mg una vez al día.

Además de la variable de valoración principal de FC/FD, el estudio incluyó la evaluación de las variables clínicas de ictus y sangrado durante un periodo de tratamiento de 12 meses.

Una dosis de 75 mg de edoxabán una vez al día en el subgrupo de aclaramiento de la creatinina elevado ( $> 100$  ml/min) proporcionó un aumento en la exposición de  $\sim 25$  % en comparación con una dosis de 60 mg de edoxabán una vez al día como se había previsto.

El número de sujetos que presentaron la variable de valoración compuesta adjudicada de eventos de eficacia de ictus/ataque isquémico transitorio (AIT)/evento embólico sistémico (EES) fue limitado e incluyó 2 eventos de ictus en el grupo de 60 mg de edoxabán (0,7 %; IC del 95 %: 0,1 % a 2,4 %) y 3 eventos de ictus en el grupo de 75 mg de edoxabán (1 %; IC del 95 %: 0,2 % a 2,9 %).

Los eventos de sangrado mayor adjudicados ocurrieron en 2 sujetos (0,7 %; IC del 95 %: 0,1 % a 2,4 %) en el grupo de 60 mg de edoxabán en comparación con 3 sujetos (1,0 %; IC del 95 %: 0,2 % a 2,9 %) en el grupo de 75 mg de edoxabán. De los 2 sangrados mayores del grupo de 60 mg de edoxabán, uno fue en un lugar/órgano crítico (intraocular) y el otro sangrado mayor fue un sangrado intramuscular. De los 3 sangrados mayores del grupo de 75 mg de edoxabán, 2 ocurrieron en un lugar/órgano crítico (intracerebral/1 desenlace mortal) y 1 fue un sangrado gastrointestinal superior (potencialmente mortal). También hubo 9 (3 %) sangrados no mayores clínicamente relevantes en el grupo de 60 mg de edoxabán y 7 (2,3 %) sangrados no mayores clínicamente relevantes en el grupo de 75 mg de edoxabán.

Además del ensayo clínico E314, se realizó un estudio prospectivo, multinacional, multicéntrico y observacional posautorización (ETNA-AF) en 10 países europeos, en el que participaron 13.980 sujetos. Dentro de esta población, 1826 tenían un aclaramiento de la creatinina  $> 100$  ml/min y recibieron 60 mg de edoxabán de acuerdo con los criterios de administración descritos en el RCP. Las tasas anuales de la variable compuesta de ictus isquémico o embolia sistémica fueron del 0,39 %/año, y los eventos de sangrado mayor se produjeron en un 0,73 %/año.

Dada la totalidad de los datos de ENGAGE AF, E314 y ETNA-AF, se espera que los pacientes con FANV y aclaramiento de la creatinina elevado tratados con 60 mg de edoxabán tengan una tasa anual de ictus isquémico/embolia sistémica  $\leq 1$  %. No se espera que el aumento de la dosis por encima de los 60 mg en pacientes con FANV y aclaramiento de la creatinina elevado ( $> 100$  ml/min) proporcione una mayor protección contra el ictus y puede estar asociado con un aumento de los efectos adversos. Por ello, se recomienda en estos pacientes una pauta posológica de 60 mg de edoxabán una vez al día tras una evaluación minuciosa del riesgo tromboembólico y de sangrado individual (ver sección 4.4.).

#### *Pacientes que se someten a cardioversión*

Se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto con evaluación de las variables en condiciones enmascaradas (ENSURE-AF) en el que se aleatorizó a 2199 sujetos (sujetos que nunca habían tomado anticoagulantes orales y sujetos previamente tratados con anticoagulantes orales) con FANV programados para cardioversión, para comparar 60 mg de edoxabán una vez al día con enoxaparina/warfarina para mantener el INR terapéutico de 2,0-3,0 (aleatorización 1:1), el TTR medio con warfarina fue del 70,8 %. En total, 2149 sujetos recibieron tratamiento con edoxabán (N = 1067) o con enoxaparina/warfarina (N = 1082). Los sujetos del grupo de tratamiento con edoxabán recibieron 30 mg una vez al día si presentaban uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), peso corporal bajo ( $\leq 60$  kg) o uso simultáneo de inhibidores específicos de la P-gp. La mayoría de los sujetos de los grupos de edoxabán y warfarina se sometieron a cardioversión (83,7 % y 78,9 %, respectivamente) o revirtieron el ritmo sinusal de forma espontánea (6,6 % y 8,6 %, respectivamente). Se utilizó cardioversión guiada por ETE (en los 3 días siguientes al inicio) o cardioversión convencional (al menos 21 días de pretratamiento). Los sujetos siguieron en tratamiento durante 28 días después de la cardioversión.

La variable principal de eficacia fue la combinación de todos los ictus, EES, IM y mortalidad cardiovascular. En total, se produjeron 5 (0,5 %, IC del 95 %: 0,15 %-1,06 %) acontecimientos en los sujetos del grupo de edoxabán (N = 1095) y 11 (1,0 %, IC del 95 %: 0,50 %-1,78 %) acontecimientos

en los sujetos del grupo de warfarina (N = 1104); *odds ratio* (OR) de 0,46 (IC del 95 %: 0,12-1,43); conjunto de análisis de ITT durante el periodo global del estudio con una duración media de 66 días.

La variable principal de seguridad fue la combinación de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante. En total, se produjeron 16 (1,5 %, IC del 95 %: 0,86 %-2,42 %) acontecimientos en los sujetos del grupo de edoxabán (N = 1067) y 11 (1,0 %, IC del 95 %: 0,51 %-1,81 %) acontecimientos en los sujetos del grupo de warfarina (N = 1082); OR de 1,48 (IC del 95 %: 0,64-3,55); conjunto de análisis de la seguridad durante el periodo de tratamiento.

Este estudio exploratorio mostró tasas bajas de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante y de tromboembolismo en los dos grupos de tratamiento en el ámbito de la cardioversión.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con edoxabán en uno o más grupos de la población pediátrica en la prevención de la trombosis arterial, el tratamiento del tromboembolismo y la prevención del tromboembolismo (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Edoxabán se absorbe alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 horas. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 62 %. Los alimentos aumentan la exposición máxima en diversos grados, pero tienen un efecto mínimo en la exposición total. En los estudios ENGAGE AF-TIMI 48 y Hokusai-VTE, se administró edoxabán con o sin alimentos. La solubilidad de edoxabán a un pH de 6,0 o mayor es escasa. La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones no afectó de forma relevante a la exposición de edoxabán.

En un estudio con 30 sujetos sanos, los valores medios del AUC y de la  $C_{\text{máx}}$  para edoxabán 60 mg administrado como un comprimido triturado por vía oral mezclado con compota de manzana o administrado por sonda nasogástrica suspendido en agua fueron bioequivalentes a los del comprimido intacto. Dado el perfil farmacocinético proporcional a la dosis y predecible de edoxabán, es probable que los resultados de biodisponibilidad de este estudio se puedan trasladar a dosis más bajas de edoxabán.

### Distribución

La disposición es bifásica. El valor medio (SD) del volumen de distribución es de 107 l (19,9). La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es aproximadamente del 55 %. No hay acumulación clínicamente relevante de edoxabán (cociente de acumulación de 1,14) con la administración una vez al día. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan en 3 días.

### Biotransformación

La forma predominante en el plasma es edoxabán sin alterar. Edoxabán se metaboliza mediante hidrólisis (mediada por carboxilesterasa 1), conjugación u oxidación por CYP3A4/5 (< 10 %). Edoxabán tiene tres metabolitos activos, el metabolito predominante (M-4), formado por hidrólisis, es activo y alcanza menos del 10 % de la exposición del compuesto original en sujetos sanos. La exposición a los otros metabolitos es inferior al 5 %. Edoxabán es un sustrato del transportador de eflujo glucoproteína P (P-gp), pero no es un sustrato de los transportadores de recaptación como el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, los transportadores de aniones orgánicos OAT1 u OAT3 o el transportador de cationes orgánicos OCT2. Su metabolito activo es un sustrato de OATP1B1.

## Eliminación

En sujetos sanos el aclaramiento total estimado es de 22 ( $\pm$  3) l/hora; el 50 % se elimina por vía renal (11 l/hora). El aclaramiento renal representa aproximadamente el 35 % de la dosis administrada. El metabolismo y la excreción biliar/intestinal representan el resto del aclaramiento. La  $t_{1/2}$  con la administración oral es de 10 a 14 horas.

## Linealidad/No linealidad

Edoxabán muestra una farmacocinética aproximadamente proporcional en el rango de dosis de 15 mg a 60 mg en sujetos sanos.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada*

Tras tener en cuenta la función renal y el peso corporal, la edad no tuvo ningún efecto adicional clínicamente significativo en la farmacocinética de edoxabán en un análisis farmacocinético poblacional del estudio pivotal de fase III de fibrilación auricular no valvular (ENGAGE AF-TIMI 48).

### *Insuficiencia renal*

Las AUC plasmáticas en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min pero sin someterse a diálisis) aumentaron en un 32 %, 74 % y 72 %, respectivamente, en relación con los sujetos con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal, el perfil metabólico cambia y se forma una mayor cantidad de metabolitos activos. Hay una correlación lineal entre la concentración plasmática de edoxabán y la actividad anti-factor Xa independientemente de la función renal. Los sujetos con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis peritoneal presentaron una exposición total de un 93 % mayor que los sujetos sanos. Los modelos farmacocinéticos poblacionales indican que la exposición es aproximadamente dos veces mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-29 ml/min) que en los pacientes con función renal normal.

En la Tabla 12 siguiente se muestra la actividad anti-FXa de edoxabán según la categoría de aclaramiento de creatinina para cada indicación.

**Tabla 12: Actividad anti-FXa de edoxabán según el aclaramiento de creatinina**

Dosis de edoxabán	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Actividad anti-factor Xa de edoxabán posdosis (UI/ml) <sup>1</sup>	Actividad anti-factor Xa de edoxabán predosis (UI/ml) <sup>2</sup>
Mediana [intervalo 2,5-97,5 %]			
Prevenición del ictus y de la embolia sistémica: fibrilación auricular no valvular			
30 mg una vez al día	≥ 30 a ≤ 50	2,92 [0,33-5,88]	0,53 [0,11-2,06]
60 mg una vez al día*	> 50 a ≤ 70	4,52 [0,38-7,64]	0,83 [0,16-2,61]
	> 70 a ≤ 90	4,12 [0,19-7,55]	0,68 [0,05-2,33]
	> 90 a ≤ 110	3,82 [0,36-7,39]	0,60 [0,14-3,57]
	> 110 a ≤ 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]
Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP (TEV)			
30 mg una vez al día	≥ 30 a ≤ 50	2,21 [0,14-4,47]	0,22 [0,00-1,09]
60 mg una vez al día*	> 50 a ≤ 70	3,42 [0,19-6,13]	0,34 [0,00-3,10]
	> 70 a ≤ 90	2,97 [0,24-5,82]	0,24 [0,00-1,77]
	> 90 a ≤ 110	2,82 [0,14-5,31]	0,20 [0,00-2,52]
	> 110 a ≤ 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]

\*Reducción de la dosis a 30 mg para pesos corporales bajos ≤ 60 kg o inhibidores de la P-gp concomitantes específicos.

<sup>1</sup> La posdosis es equivalente a la C<sub>máx</sub> (las muestras posdosis se extrajeron entre 1 y 3 horas después de la administración de edoxabán).

<sup>2</sup> La predosis es equivalente a la C<sub>mín</sub>.

Aunque el tratamiento con edoxabán no requiere una monitorización rutinaria, se puede calcular el efecto en la anticoagulación mediante un ensayo anti-FXa cuantitativo calibrado que puede ayudar en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición de edoxabán pueda ayudar en la toma de decisiones clínicas como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia (ver también la sección 4.4).

Una sesión de hemodiálisis de 4 horas redujo las exposiciones totales de edoxabán en menos del 9 %.

#### *Insuficiencia hepática*

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada presentaron una farmacocinética y farmacodinámica comparables a las del grupo de control de sujetos sanos. No se ha estudiado edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

### *Sexo*

Tras tener en cuenta el peso corporal, el pertenecer a uno u otro sexo no tuvo ningún efecto adicional clínicamente significativo en la farmacocinética de edoxabán en un análisis farmacocinético poblacional del estudio de fase III en FANV (ENGAGE AF-TIMI 48).

### *Origen étnico*

En un análisis farmacocinético poblacional del estudio ENGAGE AF-TIMI 48, las exposiciones máxima y total en pacientes asiáticos y pacientes no asiáticos fueron comparables.

### *Peso corporal*

En un análisis farmacocinético poblacional del estudio ENGAGE AF-TIMI 48 en fibrilación auricular no valvular, la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC en pacientes con una mediana de peso corporal bajo (55 kg) aumentaron en un 40 % y un 13 %, respectivamente, en comparación con pacientes con una mediana de peso corporal alto (84 kg). En los estudios clínicos de fase III (indicaciones de fibrilación auricular no valvular y de tromboembolismo venoso), a los pacientes con peso corporal  $\leq 60$  kg se les redujo la dosis en un 50 % y presentaron una eficacia similar y menor sangrado que con warfarina.

### Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

El TP, el INR, el TTPa y el anti-FXa se correlacionan de forma lineal con las concentraciones de edoxabán.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico o fototoxicidad.

### Toxicología para la reproducción

Edoxabán a dosis más altas produjo hemorragia vaginal en ratas y conejos, pero no afectó al rendimiento reproductor de las ratas progenitoras.

En las ratas no se observaron efectos sobre la fertilidad de los machos o las hembras.

En los estudios de reproducción en animales, los conejos mostraron una mayor incidencia de alteraciones de la vesícula biliar con la dosis de 200 mg/kg, que es aproximadamente 65 veces mayor que la dosis máxima recomendada en seres humanos de 60 mg/día en función del área de superficie corporal total en  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Se produjo un incremento de las pérdidas postimplantación en ratas con 300 mg/kg/día (aproximadamente 49 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos) y en conejos con 200 mg/kg/día (aproximadamente 65 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos), respectivamente.

Edoxabán se excretó en la leche materna de las ratas lactantes.

### Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

El principio activo edoxabán tosilato persiste en el medio ambiente (para las instrucciones sobre eliminación, ver sección 6.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Manitol (E421)  
Almidón pregelatinizado  
Crospovidona (E1202)  
Hidroxipropilcelulosa (E463)  
Estearato de magnesio (E470b)

#### Recubrimiento pelicular

Hipromelosa (E464)  
Macrogol (8000)  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco (E553b)  
Cera de carnauba

*Roteas 15 mg comprimidos recubiertos con película*

Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)

*Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película*

Óxido de hierro rojo (E172)

*Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película*

Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### Roteas 15 mg comprimidos recubiertos con película

Blísteres de PVC/aluminio en envases de 10 comprimidos recubiertos con película.  
Blísteres precortados unidos de PVC/aluminio en envases de 10 x 1 comprimidos recubiertos con película.

#### Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película

Blísteres de PVC/aluminio en envases de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película.  
Blísteres precortados unidos de PVC/aluminio en envases de 10 x 1, 50 x 1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película.  
Fascos de HDPE con cierre de rosca de PP que contienen 90 comprimidos recubiertos con película.

### Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película

Blísteres de PVC/aluminio en envases de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres precortados unidos de PVC/aluminio en envases de 10 x 1, 50 x 1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Fascos de HDPE con cierre de rosca de PP que contienen 90 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### Roteas 15 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1152/001-002

### Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1152/003-015, EU/1/16/1152/029

### Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1152/016-028, EU/1/16/1152/030

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 20/abril/2017

Fecha de la última renovación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen, Bayern  
Alemania

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Roteas en cada Estado miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato del programa educativo, que incluye los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente (ANC).

El programa educativo tiene como objetivo mitigar el riesgo de sangrados o hemorragias graves en los pacientes tratados con Roteas mediante campañas de concienciación del médico prescriptor y mediante la orientación en relación con la selección de los pacientes adecuados, las dosis correctas y la gestión del riesgo.

El programa tiene también como objetivo garantizar que los profesionales sanitarios que tengan la intención de prescribir Roteas sepan de la existencia de la tarjeta de información para el paciente y de la necesidad de entregar y revisar esta tarjeta con todos los pacientes tratados con Roteas.

El TAC se asegurará de que en cada Estado miembro donde se comercialice Roteas todos los profesionales sanitarios que vayan a prescribir Roteas reciban el siguiente material informativo:

- La ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP)
- La guía de prescripción para los profesionales sanitarios
- La tarjeta de información para el paciente

La guía de prescripción para los profesionales sanitarios debe contener los siguientes elementos fundamentales:

- Información relevante sobre el riesgo de sangrado
- Información sobre la población con posiblemente mayor riesgo de sangrado
- Contraindicaciones
- Recomendaciones sobre el ajuste de la dosis en las poblaciones de riesgo, incluidos los pacientes con insuficiencia renal o hepática, peso corporal bajo y uso concomitante de algunos inhibidores de P-gp
- Orientaciones relativas al cambio de tratamiento a y de Roteas
- Orientaciones relativas a la cirugía o a los procedimientos invasivos, y la interrupción temporal del tratamiento
- Tratamiento de los casos de sobredosis y de las hemorragias
- Utilización de las pruebas de coagulación y su interpretación
- Que se entregue a todos los pacientes una tarjeta de información para el paciente y que reciban asesoramiento sobre:
  - Los signos o síntomas del sangrado y cuándo deben acudir al médico
  - La importancia del cumplimiento terapéutico
  - La necesidad de llevar siempre la tarjeta de información para el paciente
  - La necesidad de informar a los profesionales sanitarios de que están tomando Roteas en caso de tener que someterse a una cirugía o a un procedimiento invasivo

La tarjeta de información para el paciente debe contener los siguientes mensajes de seguridad fundamentales:

- Los signos o síntomas del sangrado y cuándo deben acudir al médico
- La importancia del cumplimiento terapéutico
- La necesidad de llevar siempre la tarjeta de información para el paciente
- La necesidad de informar a los profesionales sanitarios de que están tomando Roteas en caso de tener que someterse a una cirugía o a un procedimiento invasivo

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR DE 15 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Roteas 15 mg comprimidos recubiertos con película edoxabán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de edoxabán (como tosilato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos recubiertos con película  
10 x 1 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1152/001 10 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/16/1152/002 10 x 1 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Roteas 15 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE 15 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Roteas 15 mg comprimidos recubiertos con película  
edoxabán

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER UNIDOSIS DE 10 x 1 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE 15 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Roteas 15 mg comprimidos recubiertos con película edoxabán

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR DE 30 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película edoxabán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de edoxabán (como tosilato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos recubiertos con película  
14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
60 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película  
10 x 1 comprimidos recubiertos con película  
50 x 1 comprimidos recubiertos con película  
100 x 1 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1152/003	10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/004	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/005	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/006	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/007	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/008	60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/009	84 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/010	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/011	98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/012	100 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/013	10 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/014	50 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/015	100 x 1 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Roteas 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE 30 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película  
edoxabán

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER DE 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE 30 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película  
edoxabán

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lun, Mar, Mie, Jue, Vie, Sab, Dom

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER UNIDOSIS DE 10 x 1 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE 30 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película edoxabán

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA EXTERIOR Y ETIQUETA DEL FRASCO DE HDPE DE 30 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película edoxabán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de edoxabán (como tosilato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

90 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**



**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1152/029      90 comprimidos recubiertos con película      (Frasco de HDPE)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica. (Únicamente procede para la etiqueta del frasco)

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Roteas 30 mg (únicamente procede para la caja exterior, no procede para la etiqueta del frasco)

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único. (Únicamente procede para la caja exterior, no procede para la etiqueta del frasco)

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC (únicamente procede para la caja exterior, no procede para la etiqueta del frasco)  
SN (únicamente procede para la caja exterior, no procede para la etiqueta del frasco)  
NN (únicamente procede para la caja exterior, no procede para la etiqueta del frasco)

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR DE 60 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película edoxabán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de edoxabán (como tosilato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos recubiertos con película  
14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
60 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película  
10 x 1 comprimidos recubiertos con película  
50 x 1 comprimidos recubiertos con película  
100 x 1 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1152/016	10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/017	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/018	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/019	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/020	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/021	60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/022	84 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/023	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/024	98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/025	100 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/026	10 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/027	50 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1152/028	100 x 1 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Roteas 60 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE 60 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película  
edoxabán

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER DE 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE 60 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película  
edoxabán

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lun, Mar, Mie, Jue, Vie, Sab, Dom

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER UNIDOSIS DE 10 x 1 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA DE 60 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película edoxabán

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Berlin-Chemie (logo)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA EXTERIOR Y ETIQUETA DEL FRASCO DE HDPE DE 60 MG**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película edoxabán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de edoxabán (como tosilato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

90 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**



**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1152/030      90 comprimidos recubiertos con película      (Frasco de HDPE)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica. (Únicamente procede para la etiqueta del frasco)

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Roteas 60 mg (únicamente procede para la caja exterior, no procede para la etiqueta del frasco)

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único. (Únicamente procede para la caja exterior, no procede para la etiqueta del frasco)

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC (únicamente procede para la caja exterior, no procede para la etiqueta del frasco)  
SN (únicamente procede para la caja exterior, no procede para la etiqueta del frasco)  
NN (únicamente procede para la caja exterior, no procede para la etiqueta del frasco)

## TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

#### **Roteas**

comprimidos recubiertos con película  
**edoxabán**

Lleve siempre con usted esta tarjeta.

Enséñesela al médico, farmacéutico, especialista o dentista antes de recibir cualquier tratamiento médico o intervención.

#### **INFORMACIÓN DEL PACIENTE**

Nombre del paciente:

Fecha de nacimiento:

En caso de urgencia, póngase en contacto con:

Nombre:

Número de teléfono:

#### **INFORMACIÓN SOBRE EL TRATAMIENTO**

(A cumplimentar por el médico)

Se ha prescrito Roteas a una dosis única diaria de:           mg

Comenzar en: /           (mes/año)

Grupo sanguíneo:

Otros medicamentos/otras afecciones:

#### **INFORMACIÓN SOBRE EL MÉDICO PRESCRIPTOR**

Para obtener más información o en caso de urgencia, póngase en contacto con:

Nombre del médico:

Número de teléfono, sello del consultorio médico:

Firma del médico:

## INFORMACIÓN PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

- Roteas es un anticoagulante oral que inhibe el factor Xa.
- Cuando se precise una intervención quirúrgica invasiva, debe suspenderse la administración de Roteas al menos 24 horas antes de dicha intervención, y se deben adoptar las precauciones oportunas.
- Roteas puede aumentar el riesgo de sangrado. En caso de sangrado clínicamente significativo, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.
- Las pruebas de coagulación como el cociente internacional normalizado (INR), el tiempo de protrombina (TP) o el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) no son una medida útil para controlar el efecto de Roteas. Sin embargo, un análisis anti-factor Xa calibrado puede ayudar a tomar decisiones clínicas informadas.

Consulte la ficha técnica o el resumen de las características del producto (RCP) para obtener más información.

Berlin-Chemie [LOGOTIPO]

## ACERCA DE SU TRATAMIENTO

Le han recetado Roteas, un medicamento anticoagulante, que hace más fluida la sangre y ayuda a prevenir la formación de coágulos de sangre. Es importante que tome el medicamento siguiendo exactamente las instrucciones indicadas por su médico.

- Si se olvida tomar una dosis, tómela inmediatamente y continúe al día siguiente con la toma de la forma habitual. No tome una dosis doble en el mismo día.
- No comience a tomar ningún medicamento nuevo (incluidos los obtenidos sin receta médica) sin consultar antes a su médico.
- No deje de tomar Roteas sin consultar a su médico, ya que puede aumentar el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre.
- Lea el prospecto que se encuentra en el interior de cada caja de Roteas.

## CUÁNDO ACUDIR AL MÉDICO

### RIESGO DE SANGRADO

La toma de un medicamento anticoagulante como Roteas puede aumentar el riesgo de sangrado. Por lo tanto, es importante estar alerta a los posibles signos y síntomas del sangrado y consultar a su médico **inmediatamente** si experimenta algún episodio de los siguientes:

- Moratones o sangrado debajo de la piel
- Sangre en la orina
- Sangre en la saliva al toser
- Sangre al vomitar o sustancia con aspecto de posos de café
- Sangrados nasales o cortes que tardan mucho en dejar de sangrar
- Heces de color negrozco
- Mareos o dolor de cabeza repentino
- Cansancio sin motivo aparente
- Sangrado vaginal anormal, incluidas las menstruaciones intensas o prolongadas

Informe a su médico si experimenta algún síntoma inusual.

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

**Roteas 15 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película**  
**Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película**  
edoxabán

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Roteas y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Roteas
3. Cómo tomar Roteas
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Roteas
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Roteas y para qué se utiliza

Roteas contiene el principio activo edoxabán y pertenece a un grupo de medicamentos llamados anticoagulantes. Este medicamento ayuda a prevenir la formación de coágulos de sangre. Actúa bloqueando la actividad del factor Xa, un elemento importante de la coagulación de la sangre.

Roteas se usa en adultos:

- **para prevenir la formación de un coágulo sanguíneo en el cerebro (ictus) y en otros vasos sanguíneos del organismo** si tienen un tipo de ritmo cardiaco irregular llamado fibrilación auricular no valvular y al menos un factor de riesgo adicional, como insuficiencia cardiaca, haber padecido antes un ictus o hipertensión;
- **para tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer** en los vasos sanguíneos de las piernas y/o de los pulmones.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Roteas

##### No tome Roteas

- si es alérgico a edoxabán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si sangra activamente;
- si padece una enfermedad o problema que aumente el riesgo de hemorragia grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia en el cerebro o una intervención quirúrgica reciente en el cerebro o en los ojos);
- si está tomando otros medicamentos para prevenir la formación de coágulos sanguíneos (p. ej., warfarina, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o heparina), excepto al cambiar de tratamiento anticoagulante o mientras se le esté administrando heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que este no se obstruya;
- si padece una enfermedad del hígado que pueda aumentar el riesgo de sangrado;
- si tiene tensión arterial alta no controlada;
- si está embarazada o en periodo de lactancia.

## Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Roteas,

- si presenta un riesgo aumentado de sangrado, como puede ser el caso si tiene alguna de las siguientes afecciones:
  - enfermedad renal en estadio terminal o si está en diálisis;
  - enfermedad hepática grave;
  - trastornos hemorrágicos;
  - problema en los vasos sanguíneos de la parte posterior de los ojos (retinopatía);
  - sangrado reciente en su cerebro (sangrado intracraneal o intracerebral);
  - problemas en los vasos sanguíneos de su cerebro o columna vertebral;
- si tiene una válvula mecánica en el corazón.

Roteas 15 mg solo está indicado cuando se cambia de Roteas 30 mg a un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina) (ver sección 3. Cómo tomar Roteas).

Tenga especial cuidado con Roteas,

- si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolipídico (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre), informe a su médico para que decida si puede ser necesario modificar el tratamiento.

Si necesita una intervención quirúrgica,

- es muy importante tomar Roteas antes y después de la operación, exactamente a las horas indicadas por su médico. Si es posible, se debe dejar de tomar Roteas al menos 24 horas antes de una operación. Su médico determinará cuándo reiniciar Roteas. En situaciones de urgencia, su médico contribuirá a determinar las acciones necesarias en relación con Roteas.

## Niños y adolescentes

Roteas no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de información sobre su uso en niños y adolescentes.

## Otros medicamentos y Roteas

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

*Si está tomando:*

- algún medicamento para una infección por hongos (p. ej., ketoconazol);
- medicamentos para tratar el ritmo cardíaco anormal (p. ej., dronedarona, quinidina, verapamilo);
- otros medicamentos para disminuir la coagulación de la sangre (p. ej., heparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K, como warfarina, acenocumarol, fenprocumon o dabigatrán, rivaroxabán, apixabán);
- antibióticos (p. ej., eritromicina);
- medicamentos para prevenir el rechazo de órganos después de un trasplante (p. ej., ciclosporina);
- antiinflamatorios y medicamentos para aliviar el dolor (p. ej., naproxeno o ácido acetilsalicílico);
- antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina.

**Si alguna de las circunstancias anteriores es aplicable a usted, informe a su médico** antes de tomar Roteas porque estos medicamentos pueden aumentar los efectos de Roteas y la posibilidad de presentar un sangrado no deseado. Su médico decidirá si debe ser tratado con Roteas y si debe mantenerse bajo observación.

*Si está tomando alguno de los siguientes:*

- algún medicamento para el tratamiento de la epilepsia (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital);
- hierba de San Juan, una planta medicinal que se utiliza para la ansiedad y la depresión leve;
- rifampicina, un antibiótico.

**Si alguna de las circunstancias anteriores es aplicable a usted, informe a su médico** antes de tomar Roteas, porque el efecto de Roteas podría verse reducido. Su médico decidirá si debe ser tratado con Roteas y si debe mantenerse bajo observación.

### **Embarazo y lactancia**

No tome Roteas si está embarazada o en periodo de lactancia. Si hay alguna posibilidad de que se quede embarazada, utilice un anticonceptivo efectivo mientras toma Roteas. Si se queda embarazada mientras toma Roteas, informe a su médico inmediatamente, quien decidirá cómo se debe tratar.

### **Conducción y uso de máquinas**

La influencia de Roteas sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## **3. Cómo tomar Roteas**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Qué dosis tomar**

La dosis recomendada es un comprimido de **60 mg** una vez al día.

- **si padece insuficiencia renal**, su médico puede reducirle la dosis a un comprimido de **30 mg** una vez al día.
- **si pesa 60 kg o menos**, la dosis recomendada es un comprimido de **30 mg** una vez al día.
- **si su médico le ha recetado medicamentos conocidos como inhibidores de la P-gp:** ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol, la dosis recomendada es un comprimido de **30 mg** una vez al día.

### **Cómo tomar el comprimido**

Trague el comprimido, preferiblemente con agua.

Roteas puede tomarse con o sin alimentos.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido entero, hable con su médico sobre otras formas de tomar Roteas. El comprimido se puede triturar y mezclar con agua o compota de manzana inmediatamente antes de tomarlo. En caso necesario, su médico también puede administrarle el comprimido de Roteas triturado a través de un tubo (sonda gástrica) directamente en el estómago.

### **Su médico puede cambiar su tratamiento anticoagulante de la siguiente manera:**

*Cambio de antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina) a Roteas*

Deje de tomar el antagonista de la vitamina K (p. ej., warfarina). Su médico tendrá que hacerle un análisis de sangre y le indicará cuándo debe empezar a tomar Roteas.

*Cambio de anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) a Roteas*

Deje de tomar los medicamentos previos (p. ej., dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) y empiece a tomar Roteas a la hora de la siguiente dosis programada del anticoagulante.

*Cambio de anticoagulantes parenterales (p. ej., heparina) a Roteas*

Deje de tomar el anticoagulante (p. ej., heparina) y empiece a tomar Roteas a la hora de la siguiente dosis programada del anticoagulante.

*Cambio de Roteas a antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina)*

Si actualmente toma 60 mg de Roteas:

Su médico le indicará que reduzca la dosis de Roteas a un comprimido de 30 mg una vez al día y lo tome de forma conjunta con un antagonista de la vitamina K (p. ej., warfarina). Su médico tendrá que hacerle un análisis de sangre y le indicará cuándo debe dejar de tomar Roteas.

Si actualmente toma 30 mg (dosis reducida) de Roteas:

Su médico le indicará que reduzca la dosis de Roteas a un comprimido de 15 mg una vez al día y lo tome de forma conjunta con un antagonista de la vitamina K (p. ej., warfarina). Su médico tendrá que hacerle un análisis de sangre y le indicará cuándo debe dejar de tomar Roteas.

*Cambio de Roteas a anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán)*

Deje de tomar Roteas y comience el anticoagulante no antagonista de la vitamina K (p. ej., dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) a la hora de la siguiente dosis programada de Roteas.

*Cambio de Roteas a anticoagulantes parenterales (p. ej., heparina)*

Deje de tomar Roteas y comience el anticoagulante parenteral (p. ej., heparina) a la hora de la siguiente dosis programada de Roteas.

#### **Pacientes que se someten a cardioversión:**

Si necesita que su latido cardíaco anormal sea restaurado a normal mediante un procedimiento llamado cardioversión, tome Roteas a las horas indicadas por su médico para prevenir la formación de coágulos de sangre en el cerebro y en otros vasos sanguíneos de su organismo.

#### **Si toma más Roteas del que debe**

Informe inmediatamente a su médico si ha tomado demasiados comprimidos de Roteas.

Si toma más Roteas de lo recomendado, puede aumentar el riesgo de sangrado.

#### **Si olvidó tomar Roteas**

Debe tomar el comprimido inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma habitual del comprimido una vez al día. No tome una dosis doble en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Roteas**

No interrumpa el tratamiento con Roteas sin hablar primero con su médico, ya que Roteas trata y previene enfermedades graves.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Al igual que otros medicamentos similares (medicamentos para reducir la coagulación sanguínea), Roteas puede causar sangrados, que pueden poner en peligro la vida. En algunos casos el sangrado puede no ser evidente.

Si experimenta un episodio de sangrado que no cesa por sí solo o si experimenta signos de sangrado excesivo (debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable), consulte a su médico inmediatamente.

Su médico decidirá entre mantenerle bajo una observación más estrecha o cambiarle el tratamiento.



## **Lista general de posibles efectos adversos:**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de estómago;
- resultados anómalos en los valores hepáticos en los análisis de sangre;
- sangrado de la piel o debajo de la piel;
- anemia (niveles bajos de glóbulos rojos);
- sangrado nasal;
- sangrado vaginal;
- erupción cutánea;
- sangrado del intestino;
- sangrado de la boca y/o garganta;
- sangre en la orina;
- sangrado tras una lesión (punción);
- sangrado del estómago;
- mareos;
- ganas de vomitar;
- dolor de cabeza;
- picor.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- sangrado en los ojos;
- sangrado de una herida quirúrgica después de una operación;
- sangre en la saliva al toser;
- sangrado en el cerebro;
- otros tipos de sangrado;
- disminución del número de plaquetas en la sangre (lo que puede afectar a la coagulación);
- reacción alérgica;
- urticaria.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- sangrado en los músculos;
- sangrado en las articulaciones;
- sangrado en el abdomen;
- sangrado en el corazón;
- sangrado en el interior del cráneo;
- sangrado después de una intervención quirúrgica;
- shock alérgico;
- hinchazón de cualquier parte del cuerpo debida a la reacción alérgica.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Roteas**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja o en el frasco después de CAD y en cada blíster después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Roteas

- El principio activo es edoxabán (como tosilato).

#### Roteas 15 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 15 mg de edoxabán (como tosilato).

#### Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 30 mg de edoxabán (como tosilato).

#### Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 60 mg de edoxabán (como tosilato).

- Los demás componentes son:

#### Roteas 15 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido: manitol (E421), almidón pregelatinizado, crospovidona (E1202), hidroxipropilcelulosa (E463), estearato de magnesio (E470b).

Recubrimiento pelicular: hipromelosa (E464), macrogol (8000), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), cera de carnauba, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172).

#### Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido: manitol (E421), almidón pregelatinizado, crospovidona (E1202), hidroxipropilcelulosa (E463), estearato de magnesio (E470b).

Recubrimiento pelicular: hipromelosa (E464), macrogol (8000), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), cera de carnauba, óxido de hierro rojo (E172).

#### Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido: manitol (E421), almidón pregelatinizado, crospovidona (E1202), hidroxipropilcelulosa (E463), estearato de magnesio (E470b).

Recubrimiento pelicular: hipromelosa (E464), macrogol (8000), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), cera de carnauba, óxido de hierro amarillo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Roteas 15 mg comprimidos recubiertos con película son de color naranja y redondos (6,7 mm de diámetro) con “DSC L15” grabado en una cara.

Se presentan en blísteres en envases de 10 comprimidos recubiertos con película o en blísteres unidos en envases de 10 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Roteas 30 mg comprimidos recubiertos con película son de color rosa y redondos (8,5 mm de diámetro) con “DSC L30” grabado en una cara.

Se presentan en blísteres en envases de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 o 100 comprimidos recubiertos con película o en blísteres unidos en envases de 10 x 1, 50 x 1 o 100 x 1 comprimidos recubiertos con película o en frascos de 90 comprimidos recubiertos con película.

Roteas 60 mg comprimidos recubiertos con película son de color amarillo y redondos (10,5 mm de diámetro) y con “DSC L60” grabado en una cara.

Se presentan en blísteres en envases de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 o 100 comprimidos recubiertos con película o en blísteres unidos en envases de 10 x 1, 50 x 1 o 100 x 1 comprimidos recubiertos con película o en frascos de 90 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Alemania

**Responsable de la fabricación**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**България**

“Берлин-Хеми/А. Менарини  
България” ЕООД  
тел.: +359 2 454 0950

**Česká republika**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Danmark**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Deutschland**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Eesti**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Ελλάδα**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**España**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**France**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel : +385 1 4821 361

**Ireland**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Ísland**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Italia**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Lietuva**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Luxembourg/Luxemburg**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Magyarország**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Malta**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Nederland**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Norge**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Österreich**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Polska**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Portugal**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**România**

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.  
Tel: +40 21 232 34 32

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 01 300 2160

**Slovenská republika**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Suomi/Finland**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Κύπρος**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

**Sverige**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Latvija**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.