

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roteas 15 mg, comprimés pelliculés
Roteas 30 mg, comprimés pelliculés
Roteas 60 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Roteas 15 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé de 15 mg contient 15 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate).

Roteas 30 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé de 30 mg contient 30 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate).

Roteas 60 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé de 60 mg contient 60 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Roteas 15 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds de couleur orange (6,7 mm de diamètre) portant la mention « DSC L15 » gravée.

Roteas 30 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds de couleur rose (8,5 mm de diamètre) portant la mention « DSC L30 » gravée.

Roteas 60 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds de couleur jaune (10,5 mm de diamètre) portant la mention « DSC L60 » gravée.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Roteas est indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

Roteas est indiqué dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes (voir rubrique 4.4 pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instables).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique

La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour.

Chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme.

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (ETEVE)

La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours (voir rubrique 5.1).

L'edoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément.

Pour le traitement de la TVP et de l'EP (événements thromboemboliques veineux (ETEVE)) et la prévention de la récurrence d'ETEVE, la durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4). Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque transitoires (par exemple chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique.

Dans la FANV et les ETEVE, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants :

- insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr] de 15 à 50 ml/min) ;
- poids faible ≤ 60 kg ;
- traitement concomitant par les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole.

Tableau 1 : Synthèse de la posologie dans la FANV et les ETEVE (TVP et EP)

Schéma posologique		
Dose recommandée		60 mg d'edoxaban en 1 seule prise par jour
Dose recommandée chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants		
Insuffisance rénale	<i>Modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min)</i>	30 mg d'edoxaban en 1 seule prise par jour
Poids faible	≤ 60 kg	
Inhibiteurs de la P-gp	<i>Ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole</i>	

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose d'edoxaban, la dose doit être prise immédiatement et le traitement doit être poursuivi le lendemain à la dose prescrite en une prise par jour. Le patient ne doit pas prendre deux fois la dose prescrite le même jour pour compenser une dose oubliée.

Relais du traitement par et de l'edoxaban

Un traitement anticoagulant continu est important chez les patients présentant une FANV ou un ETEVE. Dans certaines situations, un changement de traitement anticoagulant peut être justifié (Tableau 2).

Tableau 2 : Relais de traitement anticoagulant dans la FANV et les ETEV (TVP et EP)

Relais par l'edoxaban		
De	À	Recommandation
Antivitamine K (AVK)	Edoxaban	Arrêter l'AVK et commencer le traitement par l'edoxaban lorsque l'INR (International Normalised Ratio) est $\leq 2,5$.
Anticoagulants oraux autres que les AVK <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroxaban • apixaban 	Edoxaban	Arrêter le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban et commencer le traitement par l'edoxaban au moment prévu de la prochaine dose de l'anticoagulant oral (voir rubrique 5.1).
Anticoagulants parentéraux	Edoxaban	Ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément. Anticoagulants par voie sous-cutanée (héparine de bas poids moléculaire (HBPM), fondaparinux) : arrêter l'anticoagulant sous-cutané et commencer le traitement par l'edoxaban au moment de la prochaine dose prévue de l'anticoagulant sous-cutané.
		Héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse : arrêter la perfusion et commencer le traitement par l'edoxaban 4 heures plus tard.

Relais de l'edoxaban		
De	À	Recommandation
Edoxaban	AVK	<p>Il existe un risque d'anticoagulation insuffisante lors du relais de l'edoxaban par un AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant.</p> <p><i>Option par voie orale</i> : chez les patients recevant une dose de 60 mg, administrer une dose d'edoxaban de 30 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée.</p> <p>Chez les patients recevant actuellement une dose de 30 mg (en raison d'un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée à sévère [ClCr de 15 à 50 ml/min], poids faible ou administration concomitante de certains inhibiteurs de la P-gp), administrer une dose d'edoxaban de 15 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée.</p> <p>Les patients ne doivent pas recevoir une dose de charge d'AVK afin d'obtenir rapidement un INR stable compris entre 2 et 3. Il est recommandé de tenir compte de la dose d'entretien de l'AVK et du fait que le patient recevait ou non antérieurement un AVK ou d'utiliser un algorithme valide de traitement par AVK guidé par l'INR conformément à la pratique locale.</p> <p>Une fois un INR $\geq 2,0$ atteint, le traitement par l'edoxaban doit être arrêté. Chez la majorité des patients (85 %), un INR $\geq 2,0$ doit pouvoir être atteint dans les 14 jours de traitement concomitant par edoxaban et AVK. Après 14 jours, il est recommandé d'arrêter l'edoxaban et de continuer à ajuster la dose d'AVK pour obtenir un INR compris entre 2 et 3.</p> <p>Pendant les 14 premiers jours de traitement concomitant, il est recommandé de mesurer l'INR au moins 3 fois, immédiatement avant la prise de la dose quotidienne d'edoxaban afin de minimiser l'effet de l'edoxaban sur les mesures de l'INR. Le traitement concomitant par edoxaban et AVK peut augmenter jusqu'à 46 % la valeur de l'INR mesuré après la dose d'edoxaban.</p> <p><i>Option par voie parentérale</i> : arrêter le traitement par l'edoxaban et administrer un anticoagulant par voie parentérale et l'AVK au moment de la prochaine dose prévue d'edoxaban. Une fois un INR stable $\geq 2,0$ atteint, arrêter l'anticoagulant parentéral et poursuivre le traitement par AVK.</p>

Relais de l'edoxaban		
De	À	Recommandation
Edoxaban	Anticoagulants oraux autres que les AVK	Arrêter le traitement par l'edoxaban et commencer le traitement par l'anticoagulant non AVK au moment de la prochaine dose prévue d'edoxaban.
Edoxaban	Anticoagulants parentéraux	Ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément. Arrêter le traitement par l'edoxaban et commencer le traitement par l'anticoagulant parentéral au moment de la prochaine dose prévue d'edoxaban.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune réduction de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

La fonction rénale doit être évaluée en calculant la ClCr chez tous les patients avant l'instauration du traitement par l'edoxaban afin d'exclure les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 ml/min), d'utiliser la dose appropriée d'edoxaban chez les patients ayant une ClCr de 15 à 50 ml/min (30 mg en une seule prise par jour) et chez les patients ayant une ClCr > 50 ml/min (60 mg en une seule prise par jour) et de décider de l'utilisation d'edoxaban chez les patients présentant une augmentation de la ClCr (voir rubrique 4.4).

La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments).

La méthode utilisée pour estimer la fonction rénale (ClCr en ml/min) pendant le développement clinique de l'edoxaban était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante :

- Pour la créatinine en µmol/l :

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} (\times 0,85 \text{ pour les femmes})}{\text{créatininémie [\mu mol/l]}}$$

- Pour la créatinine en mg/dl :

$$\frac{(140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} (\times 0,85 \text{ pour les femmes})}{72 \times \text{créatininémie [mg/dl]}}$$

Cette méthode est recommandée pour l'évaluation de la ClCr des patients avant et pendant le traitement par l'edoxaban.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr > 50 - 80 ml/min), la dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min), la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2).

L'utilisation d'edoxaban n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr < 15 ml/min) ou sous dialyse (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

L'utilisation d'edoxaban est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (voir rubrique 4.3).

L'edoxaban n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2). L'edoxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase (ALAT) ou aspartate transaminase (ASAT) > 2 x la limite supérieure de la normale (LSN)) ou de la bilirubine totale $\geq 1,5$ x LSN, étaient exclus des études cliniques. L'edoxaban doit donc être utilisé avec prudence dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2). Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par l'edoxaban.

Poids

Chez les patients pesant ≤ 60 kg, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2).

Sexe

Aucune réduction de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Administration concomitante de Roteas avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp)

Chez les patients recevant de façon concomitante Roteas et les inhibiteurs de la P-gp suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole, la dose recommandée de Roteas est de 30 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 4.5).

Aucune réduction de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'amiodarone, de quinidine ou de vérapamil (voir rubrique 4.5).

L'utilisation de Roteas avec d'autres inhibiteurs de la P-gp, dont les inhibiteurs de la protéase du VIH, n'a pas été étudiée.

Patients bénéficiant d'une cardioversion

Le traitement par Roteas peut être instauré ou poursuivi chez les patients susceptibles de nécessiter une cardioversion. En cas de cardioversion guidée par échocardiographie transœsophagienne (ETO) chez des patients qui n'étaient pas traités antérieurement par des anticoagulants, le traitement par Roteas doit débiter au moins **2 heures** avant la cardioversion afin de garantir une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2). La cardioversion doit être réalisée dans les 12 heures suivant la dose de Roteas le jour de l'intervention.

Pour tous les patients bénéficiant d'une cardioversion : la prise de Roteas conformément à la prescription doit être vérifiée avant la cardioversion. Les décisions concernant l'instauration et la durée du traitement doivent suivre les recommandations établies pour le traitement anticoagulant chez les patients bénéficiant d'une cardioversion.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'edoxaban chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

L'edoxaban peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler des comprimés entiers, les comprimés de Roteas peuvent être écrasés et mélangés à de l'eau ou à de la compote de pommes et administrés immédiatement par voie orale (voir rubrique 5.2).

Sinon, les comprimés de Roteas peuvent être écrasés et mis en suspension dans un petit volume d'eau, puis administrés immédiatement par une sonde naso-gastrique qui doit être ensuite rincée avec de l'eau (voir rubrique 5.2). Les comprimés de Roteas écrasés sont stables dans l'eau et la compote de pommes pendant une durée allant jusqu'à 4 heures.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.

Hypertension artérielle sévère non contrôlée.

Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple HNF, HBPM (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'edoxaban 15 mg n'est pas indiqué en monothérapie, car l'efficacité du traitement peut être diminuée. Il n'est indiqué que dans le cadre du relais de l'edoxaban 30 mg (chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs cliniques d'augmentation de l'exposition ; voir tableau 1) par un AVK, avec une dose d'AVK appropriée (voir tableau 2, rubrique 4.2).

Risque hémorragique

L'edoxaban augmente le risque de saignement et peut provoquer des saignements graves, susceptibles d'engager le pronostic vital. Comme les autres anticoagulants, l'edoxaban doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque accru de saignement. Le traitement par l'edoxaban doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple : épistaxis, saignement gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par l'edoxaban par rapport au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de

symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8). Toute diminution inexplicée de l'hémoglobine ou de la pression artérielle doit conduire à rechercher la présence de saignement.

L'effet anticoagulant de l'edoxaban ne peut pas être surveillé de façon fiable par des analyses biologiques standards.

Il n'y a pas d'agent de réversion spécifique de l'effet anticoagulant de l'edoxaban qui soit disponible (voir rubrique 4.9).

L'hémodialyse ne permet pas une élimination significative de l'edoxaban (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Des précautions doivent être prises en cas d'administration concomitante d'edoxaban et d'acide acétylsalicylique (AAS) chez les patients âgés car le risque de saignement peut être plus élevé (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr > 50 - 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min) et sévère (ClCr < 30 ml/min, mais non dialysés), l'aire sous la courbe (ASC) plasmatique est augmentée de respectivement 32 %, 74 % et 72 % par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (voir la rubrique 4.2 pour la réduction de dose).

Roteas n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou sous dialyse (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Fonction rénale dans la FANV

Une tendance à une diminution de l'efficacité avec l'augmentation de la ClCr a été observée avec l'edoxaban par rapport à un traitement par warfarine bien géré (voir rubrique 5.1 pour les données de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et pour des données supplémentaires issues des études E314 et ETNA-AF).

Chez les patients présentant une FANV et ayant une ClCr élevée, l'edoxaban ne doit être utilisé qu'après une évaluation attentive du risque thromboembolique et hémorragique individuel.

Évaluation de la fonction rénale : la ClCr doit être contrôlée au début du traitement chez tous les patients et si cela est cliniquement indiqué par la suite (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'edoxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

L'edoxaban doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2).

Les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT > 2 x LSN) ou de la bilirubine totale $\geq 1,5$ x LSN étaient exclus des études cliniques. L'edoxaban doit donc être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubriques 4.2 et 5.2). Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par l'edoxaban. Il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique chez les patients traités par edoxaban pendant plus d'un an.

Interruption en cas d'intervention chirurgicale et d'autres interventions

Si l'anticoagulation doit être interrompue pour diminuer le risque de saignement en cas d'intervention chirurgicale ou d'autres interventions, le traitement par l'edoxaban doit être interrompu le plus tôt possible et de préférence au moins 24 heures avant l'intervention.

Pour décider si une intervention doit être différée jusqu'à 24 heures après la dernière dose d'edoxaban, la majoration du risque de saignement doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention. Le traitement par l'edoxaban doit être réinstauré après l'intervention chirurgicale ou les autres interventions dès qu'une hémostase adéquate a pu être obtenue, en tenant compte du fait que le délai d'apparition de l'effet thérapeutique anticoagulant de l'edoxaban est de 1 à 2 heures. Si le patient ne peut pas prendre de médicaments par voie orale pendant la période péri-opératoire, envisager l'administration d'un anticoagulant par voie parentérale puis effectuer le relais par l'edoxaban en une seule prise par jour (voir rubrique 4.2).

Interactions avec d'autres médicaments modifiant l'hémostase

L'administration concomitante de médicaments modifiant l'hémostase peut majorer le risque de saignement. Ils incluent l'AAS, les antiagrégants plaquettaires (AAP) inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂, les autres antithrombotiques, les traitements fibrinolytiques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pris de façon régulière (voir rubrique 4.5).

Prothèses valvulaires cardiaques et sténose mitrale modérée à sévère

L'edoxaban n'a pas été étudié chez les patients porteurs de valves cardiaques mécaniques, chez les patients pendant les trois premiers mois suivant l'implantation d'une valve cardiaque biologique présentant ou non une fibrillation atriale ou chez les patients présentant une sténose mitrale modérée à sévère. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Patients présentant une EP hémodynamiquement instables ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire

L'edoxaban n'est pas recommandé en alternative à l'HNF chez les patients présentant une embolie pulmonaire hémodynamiquement instables ou chez les patients susceptibles d'être traités par thrombolyse ou embolectomie pulmonaire, car la sécurité et l'efficacité de l'edoxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

Patients présentant un cancer évolutif

L'efficacité et la sécurité de l'edoxaban dans le traitement et/ou la prévention des ETEV chez les patients présentant un cancer évolutif n'ont pas été établies.

Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) contenant de l'edoxaban ne sont pas recommandés pour les patients présentant des antécédents de thrombose auxquels on a diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients testés triplement positifs (anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux d'événements thrombotiques récurrents supérieurs à ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

Paramètres de la coagulation

Bien que le traitement par l'edoxaban ne nécessite pas de surveillance de routine, l'effet de l'anticoagulation peut être estimé par un dosage quantitatif étalonné de l'activité anti-facteur Xa (anti-FXa), ce qui peut aider à la décision clinique dans des situations particulières, par exemple, en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence (voir également rubrique 5.2).

L'edoxaban augmente les valeurs des tests standards de la coagulation tels que le temps de Quick (TQ), l'INR et le temps de céphaline activée (TCA) en raison de l'inhibition du facteur Xa (FXa).

Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont toutefois faibles, sujettes à un degré de variabilité important et ne sont pas utiles pour surveiller l'effet anticoagulant de l'edoxaban.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'edoxaban est absorbé essentiellement au niveau de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. Par conséquent, les médicaments ou pathologies qui augmentent la vidange gastrique et la motilité intestinale peuvent diminuer la dissolution et l'absorption de l'edoxaban.

Inhibiteurs de la P-gp

L'edoxaban est un substrat de la P-gp, un transporteur d'efflux. Dans les études pharmacocinétiques (PK), l'administration concomitante d'edoxaban avec les inhibiteurs de la P-gp ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole, quinidine ou vérapamil a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de l'edoxaban. La dose d'edoxaban doit être diminuée à 30 mg en une prise par jour en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine, la dronédarone, l'érythromycine ou le kétoconazole. Selon les données cliniques, une réduction de la dose n'est pas nécessaire en cas d'administration concomitante d'edoxaban avec la quinidine, le vérapamil ou l'amiodarone (voir rubrique 4.2).

L'utilisation d'edoxaban avec d'autres inhibiteurs de la P-gp, dont les inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), n'a pas été étudiée.

L'edoxaban doit être administré à la dose de 30 mg en une prise par jour en cas d'association avec les inhibiteurs de la P-gp suivants :

- *Ciclosporine* : l'administration concomitante d'une dose unique de 500 mg de ciclosporine et d'une dose unique de 60 mg d'edoxaban a augmenté de respectivement 73 % et 74 % l'ASC et la concentration sérique maximale (C_{max}) de l'edoxaban.
- *Dronédarone* : l'administration de dronédarone 400 mg deux fois par jour pendant 7 jours avec une dose unique de 60 mg d'edoxaban le jour 5 a augmenté de respectivement 85 % et 46 % l'ASC et la C_{max} de l'edoxaban.
- *Érythromycine* : l'administration d'érythromycine 500 mg quatre fois par jour pendant 8 jours avec une dose unique de 60 mg d'edoxaban le jour 7 a augmenté de respectivement 85 % et 68 % l'ASC et la C_{max} de l'edoxaban.
- *Kétoconazole* : l'administration de kétoconazole 400 mg une fois par jour pendant 7 jours avec une dose unique de 60 mg d'edoxaban le jour 4 a augmenté de respectivement 87 % et 89 % l'ASC et la C_{max} de l'edoxaban.

La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une prise par jour en cas d'association avec les inhibiteurs de la P-gp suivants :

- *Quinidine* : l'administration de quinidine 300 mg une fois par jour les jours 1 et 4 et trois fois par jour les jours 2 et 3 avec une dose unique de 60 mg d'edoxaban le jour 3 a augmenté de respectivement 77 % et 85 % l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} de l'edoxaban.
- *Vérapamil* : l'administration de vérapamil 240 mg une fois par jour pendant 11 jours avec une dose unique de 60 mg d'edoxaban le jour 10 a augmenté d'environ 53 % l'ASC et la C_{max} de l'edoxaban.
- *Amiodarone* : l'administration concomitante d'amiodarone 400 mg une fois par jour et d'edoxaban 60 mg une fois par jour a augmenté de 40 % l'ASC et de 66 % la C_{max} . Ces augmentations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 menée dans la FANV, les résultats d'efficacité et de sécurité ont été comparables chez les patients recevant ou non un traitement concomitant par l'amiodarone.

Inducteurs de la P-gp

L'administration concomitante d'edoxaban et de rifampicine, un inducteur de la P-gp, a entraîné une diminution de l'ASC moyenne de l'edoxaban et une demi-vie plus courte, associée à une réduction possible de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante d'edoxaban et d'autres inducteurs puissants de la P-gp (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis [*Hypericum perforatum*] par exemple) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques d'edoxaban. L'edoxaban doit être utilisé avec précaution en cas d'administration concomitante d'inducteurs de la P-gp.

Substrats de la P-gp

Digoxine : l'administration concomitante d'edoxaban 60 mg une fois par jour les jours 1 à 14 et de doses répétées de digoxine 0,25 mg deux fois par jour (jours 8 et 9) et 0,25 mg une fois par jour (jours 10 à 14) a augmenté de 17 % la C_{max} de l'edoxaban, sans effet significatif sur l'ASC ou la clairance rénale à l'état d'équilibre. Lorsque les effets de l'edoxaban sur la PK de la digoxine ont également été examinés, la C_{max} de la digoxine était augmentée d'environ 28 % et l'ASC de 7 %, ce qui n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent. Aucune modification de la dose n'est nécessaire lorsque l'edoxaban est administré avec la digoxine.

Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, AINS et ISRS/IRSNA

Anticoagulants : l'administration concomitante d'edoxaban et d'autres anticoagulants est contre-indiquée en raison de l'augmentation du risque de saignement (voir rubrique 4.3).

AAS : l'administration concomitante d'AAS (100 mg ou 325 mg) et d'edoxaban a allongé le temps de saignement par rapport à chaque médicament administré seul.

L'administration concomitante d'AAS à dose élevée (325 mg) a augmenté de respectivement 35 % et 32 % la C_{max} et l'ASC à l'état d'équilibre de l'edoxaban. L'utilisation régulière d'AAS à dose élevée (325 mg) en association avec l'edoxaban n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'AAS à des doses supérieures à 100 mg ne doit être effectuée que sous surveillance médicale.

Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'AAS (à dose faible ≤ 100 mg/jour), d'autres AAP et de thiényridines était autorisée et a entraîné une augmentation des saignements majeurs d'environ 2 fois par rapport à l'absence de traitement concomitant, de manière comparable toutefois dans les groupes recevant l'edoxaban et la warfarine (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante d'AAS à faible dose (≤ 100 mg) n'a pas modifié l'exposition maximale ou totale à l'edoxaban, que ce soit après une dose unique ou à l'état d'équilibre.

L'edoxaban peut être administré en association avec l'AAS à faible dose (≤ 100 mg/jour).

Antiagrégants plaquettaires : dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, l'administration concomitante de thiényridines (par exemple le clopidogrel) en monothérapie était autorisée et a entraîné une augmentation des saignements cliniquement significatifs, bien que le risque de saignement ait été plus faible avec l'edoxaban qu'avec la warfarine (voir rubrique 4.4).

L'expérience de l'utilisation de l'edoxaban avec une bithérapie antiplaquettaire ou des agents fibrinolytiques est très limitée.

AINS : l'administration concomitante de naproxène et d'edoxaban a augmenté le temps de saignement par rapport à chaque médicament administré seul. Le naproxène n'a pas eu d'effet sur la C_{max} et l'ASC de l'edoxaban. Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'AINS a entraîné une augmentation des saignements cliniquement significatifs. L'utilisation régulière d'AINS avec l'edoxaban n'est pas recommandée.

ISRS/IRSNA : comme avec d'autres anticoagulants, les patients peuvent présenter un risque accru de saignement en cas d'utilisation concomitante d'ISRS ou d'IRSNA en raison de leurs effets rapportés sur les plaquettes (voir rubrique 4.4).

Effet de l'edoxaban sur d'autres médicaments

L'edoxaban a augmenté de 28 % la C_{max} de la digoxine administrée de façon concomitante ; cependant, l'ASC n'a pas été modifiée. L'edoxaban n'a pas eu d'effet sur la C_{max} et l'ASC de la quinidine.

L'edoxaban a diminué de respectivement 14 % et 16 % la C_{max} et l'ASC du vérapamil administré de façon concomitante.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par l'edoxaban.

Grossesse

La sécurité et l'efficacité de l'edoxaban chez la femme enceinte n'ont pas été établies. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Du fait de la toxicité potentielle sur la reproduction, du risque intrinsèque de saignement et des données indiquant que l'edoxaban traverse la barrière placentaire, Roteas est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

La sécurité et l'efficacité de l'edoxaban chez les femmes qui allaitent n'ont pas été établies. Les données des études effectuées chez l'animal indiquent que l'edoxaban est excrété dans le lait. En conséquence, Roteas est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Roteas.

Fertilité

Il n'a pas été mené d'études spécifiques pour évaluer les effets de l'edoxaban sur la fertilité humaine. Aucun effet n'a été observé dans une étude sur la fertilité mâle et femelle chez le rat (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Roteas n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de l'edoxaban a été établi sur la base des données de deux études de phase III (21 105 patients présentant une FANV et 8 292 patients présentant un ETEV [TVP et EP]) et de l'expérience depuis la commercialisation.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par l'edoxaban sont : épistaxis (7,7 %), hématurie (6,9 %) et anémie (5,3 %).

Les saignements peuvent survenir dans tous les sites/organes et peuvent être sévères, voire fatals (voir rubrique 4.4).

Tableau résumant les effets indésirables

Le tableau 3 présente la liste des effets indésirables rapportés dans les deux études pivots de phase III menées chez des patients présentant un ETEV et une FANV combinées pour les deux indications et des effets indésirables du médicament identifiés depuis la commercialisation. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 3 : Liste des effets indésirables rapportés chez les patients présentant une FANV ou un ETEV

Classe de systèmes d'organes	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	Fréquent
Thrombopénie	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Rare
Cedème allergique	Rare
Affections du système nerveux	
Sensations vertigineuses	Fréquent
Céphalées	Fréquent
Hémorragie intracrânienne (HIC)	Peu fréquent
Hémorragie sous-arachnoïdienne	Rare
Affections oculaires	
Hémorragie conjonctivale/sclérale	Peu fréquent
Hémorragie intraoculaire	Peu fréquent
Affections cardiaques	
Hémorragie péricardique	Rare
Affections vasculaires	
Autres hémorragies	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Épistaxis	Fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Douleurs abdominales	Fréquent
Hémorragie gastro-intestinale basse	Fréquent
Hémorragie gastro-intestinale haute	Fréquent
Hémorragie buccale/pharyngée	Fréquent
Nausées	Fréquent
Hémorragie rétropéritonéale	Rare
Affections hépatobiliaires	
Élévation de la bilirubinémie	Fréquent

Classe de systèmes d'organes	Fréquence
Élévation des gamma-glutamyl-transférases	Fréquent
Élévation de la phosphatase alcaline sanguine	Peu fréquent
Élévation des transaminases	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Hémorragie des tissus mous sous-cutanés	Fréquent
Rash	Fréquent
Prurit	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Hémorragie intramusculaire (sans syndrome de compression des loges)	Rare
Hémarthrose	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	
Hématurie macroscopique/hémorragie urétrale	Fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	
Hémorragie vaginale ¹	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Hémorragie au site de ponction	Fréquent
Investigations	
Anomalies du bilan hépatique	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Hémorragie du site opératoire	Peu fréquent
Hémorragie sous-durale	Rare
Hémorragie peropératoire	Rare

¹ Les taux de notification sont basés sur la population féminine des études cliniques. Des saignements vaginaux ont été rapportés fréquemment chez les femmes âgées de moins de 50 ans, tandis qu'ils ont été peu fréquents chez les femmes de plus de 50 ans.

Description de certains effets indésirables

Anémie hémorragique

En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation d'edoxaban peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple épistaxis, saignement gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par l'edoxaban comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par exemple, en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicable.

Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été rapportées sous

edoxaban. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage d'edoxaban peut entraîner une hémorragie. Les données concernant des cas de surdosage sont très limitées.

Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques de l'edoxaban n'est disponible.

L'administration rapide de charbon actif peut être envisagée en cas de surdosage d'edoxaban afin d'en limiter l'absorption. Cette recommandation est fondée sur le traitement habituel d'un surdosage médicamenteux et sur les données disponibles avec des composés similaires ; l'utilisation de charbon actif pour diminuer l'absorption de l'edoxaban n'a pas été étudiée spécifiquement dans le programme clinique de l'edoxaban.

Prise en charge des saignements

En cas de survenue de complication à type de saignement chez un patient recevant de l'edoxaban, l'administration de la dose suivante d'edoxaban devra être différée ou le traitement devra être interrompu, si nécessaire. La demi-vie de l'edoxaban est d'environ 10 à 14 heures (voir rubrique 5.2). La prise en charge devra être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. Un traitement symptomatique approprié pourra être utilisé si besoin, tel que la compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère par exemple), une hémostase chirurgicale avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique, les transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.

En cas de saignement engageant le pronostic vital ne pouvant pas être contrôlé par les mesures telles qu'une transfusion ou le rétablissement de l'hémostase, l'administration d'un concentré de 4 facteurs du complexe prothrombinique (CCP) à la dose de 50 UI/kg inverse les effets de l'edoxaban 30 minutes après la fin de la perfusion.

L'administration de facteur VIIa recombinant (rFVIIa) peut également être envisagée. Cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ce produit chez les personnes traitées par l'edoxaban est limitée.

En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs.

Aucun effet du sulfate de protamine ou de la vitamine K sur l'activité anticoagulante de l'edoxaban n'est attendu.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'agents anti-fibrinolytiques (acide tranexamique, acide aminocaproïque) chez les personnes traitées par l'edoxaban. En outre, il n'existe pas de justification scientifique sur des bénéfices potentiels ni d'expérience de l'utilisation des agents hémostatiques systémiques (desmopressine, aprotinine) chez les personnes traitées par l'edoxaban. Étant donné la forte liaison de l'edoxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa ; code ATC : B01AF03

Mécanisme d'action

L'edoxaban est un inhibiteur direct et réversible hautement sélectif du FXa, la sérine protéase située dans la voie commune finale de la cascade de la coagulation. L'edoxaban inhibe le FXa libre et interrompt l'activité de la prothrombinase. L'inhibition du FXa dans la cascade de coagulation diminue la formation de thrombine, allonge le temps de coagulation et réduit le risque de formation de thrombus.

Effets pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques de l'edoxaban apparaissent rapidement, en 1 à 2 heures, ce qui correspond à l'exposition maximale au médicament (C_{max}). Les effets pharmacodynamiques mesurés par le dosage de l'activité anti-FXa sont prévisibles et corrélés à la dose et à la concentration d'edoxaban. Du fait de l'inhibition du FXa, l'edoxaban allonge également le temps de coagulation dans les tests tels que le TQ et le TCA. Les modifications observées lors de ces tests de coagulation sont attendues à la dose thérapeutique ; cependant, elles sont faibles, soumises à une forte variabilité et ne sont pas utiles pour surveiller l'effet anticoagulant de l'edoxaban.

Effets des marqueurs de la coagulation en cas de relais du rivaroxaban, du dabigatran ou de l'apixaban par l'edoxaban

Dans les études de pharmacologie clinique, des volontaires sains ont reçu le rivaroxaban 20 mg une fois par jour, le dabigatran 150 mg deux fois par jour ou l'apixaban 5 mg deux fois par jour, suivis d'une dose unique d'edoxaban 60 mg le jour 4. L'effet sur le TQ et sur d'autres marqueurs de la coagulation (par exemple activité anti-FXa, TCA) a été mesuré. Après le relais par l'edoxaban le jour 4, la valeur du TQ était équivalente à celle observée le jour 3 d'administration de rivaroxaban et d'apixaban. Pour le dabigatran, il a été observé une activité supérieure sur le TCA après l'administration d'edoxaban suivant celle de dabigatran par rapport à celle observée après l'administration d'edoxaban seul. Cela est probablement dû à l'effet rémanent du traitement par le dabigatran, mais qui n'a toutefois pas entraîné d'allongement du temps de saignement. Sur la base de ces données, en cas de relais de ces anticoagulants par l'edoxaban, la première dose d'edoxaban peut être administrée au moment de la prochaine dose prévue de l'anticoagulant précédent (voir rubrique 4.2).

Efficacité et sécurité cliniques

Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique

Le programme clinique de l'edoxaban dans la fibrillation atriale visait à démontrer l'efficacité et la sécurité de deux doses d'edoxaban par rapport à la warfarine pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez des patients présentant une FANV et un risque modéré à élevé d'accident vasculaire cérébral et d'évènements emboliques systémiques (EES).

Dans l'étude pivot ENGAGE AF-TIMI 48 (étude de phase III multicentrique, randomisée en double aveugle, avec double placebo, en groupes parallèles, basée sur la survenue des évènements), 21 105 patients ayant un score CHADS₂ (insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge ≥ 75 ans, diabète et antécédents d'accident vasculaire cérébral) moyen de 2,8 ont été randomisés dans les groupes de traitement par edoxaban 30 mg une fois par jour, edoxaban 60 mg une fois par jour ou warfarine. Chez les patients des deux groupes de traitement par edoxaban, la dose était diminuée de moitié en présence d'un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale

modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min), poids faible (≤ 60 kg) ou traitement concomitant par certains inhibiteurs de la P-gp (vérapamil, quinidine, dronedarone).

Le critère principal d'efficacité était le critère composite d'AVC et d'EES. Les critères d'efficacité secondaires étaient : critère composite d'AVC, d'EES et de décès de cause cardiovasculaire (CV) ; événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE), critère composite regroupant infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, EES non fatal et décès de cause CV ou hémorragique ; critère composite d'AVC, d'EES et de décès toutes causes.

L'exposition médiane au médicament à l'étude était de 2,5 ans dans les deux groupes de traitement par l'edoxaban 60 mg et 30 mg. La durée médiane de suivi de l'étude était de 2,8 ans dans les deux groupes de traitement par l'edoxaban 60 mg et 30 mg. L'exposition médiane était respectivement de 15 471 patients-années et 15 840 patients-années et la durée médiane de suivi de respectivement 19 191 patients-années et 19 216 patients-années pour les groupes 60 mg et 30 mg.

Dans le groupe recevant la warfarine, le TTR (temps passé dans l'intervalle thérapeutique, INR de 2,0 à 3,0) médian a été de 68,4 %.

L'analyse d'efficacité principale visait à démontrer la non-infériorité de l'edoxaban par rapport à la warfarine en termes de premier AVC ou EES survenu pendant le traitement ou au cours des trois jours suivant la prise de la dernière dose dans la population en intention de traiter modifiée (ITTm). L'edoxaban 60 mg a été non-inférieur à la warfarine pour le critère principal d'efficacité d'AVC ou d'EES (la limite supérieure de l'intervalle de confiance [IC] à 97,5 % du risque relatif (RR) était en dessous de la marge de non-infériorité prédéfinie de 1,38) (Tableau 4).

Tableau 4 : Accidents vasculaires cérébraux et EES dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (population ITTm, période de traitement)

Critère principal	Edoxaban 60 mg (incluant les patients dont la dose a été réduite à 30 mg) (N = 7 012)	Warfarine (N = 7 012)
Premier AVC/EES^a		
n	182	232
Taux d'évènements (%/an) ^b	1,18	1,50
RR (IC à 97,5 %)	0,79 (0,63 ; 0,99)	
Valeur <i>p</i> pour la non-infériorité ^c	< 0,0001	
Premier AVC ischémique		
n	135	144
Taux d'évènements (%/an) ^b	0,87	0,93
RR (IC à 95 %)	0,94 (0,75 ; 1,19)	
Premier AVC hémorragique		
n	40	76
Taux d'évènements (%/an) ^b	0,26	0,49
RR (IC à 95 %)	0,53 (0,36 ; 0,78)	
Premier EES		
n (%/an) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
RR (IC à 95 %)	0,62 (0,26 ; 1,50)	

Abréviations : RR = risque relatif *versus* warfarine, IC = intervalle de confiance, n = nombre d'évènements, ITTm = intention de traiter modifiée, N = nombre de patients dans la population ITTm, EES = évènement embolique systémique.

^a Un patient peut être comptabilisé dans plusieurs lignes.

^b Le taux d'évènements (%/an) est calculé comme le nombre d'évènements/exposition en patients-années.

^c La valeur du *p* bilatérale est basée sur une borne de non-infériorité de 1,38.

Pendant la période totale de l'étude dans la population ITT (analyse définie pour démontrer la supériorité), des accidents vasculaires cérébraux ou des EES évalués par le comité d'adjudication sont survenus chez 296 patients du groupe edoxaban 60 mg (1,57 % par an) et 337 patients du groupe recevant la warfarine (1,80 % par an). Par rapport aux patients traités par la warfarine, le risque relatif (RR) dans le groupe edoxaban 60 mg était de 0,87 (IC à 99 % : 0,71 ; 1,07 ; *p* = 0,08 pour la supériorité).

Dans les analyses en sous-groupes de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, chez les patients du groupe 60 mg dont la dose avait été réduite à 30 mg (en raison d'un poids ≤ 60 kg, d'une insuffisance rénale modérée ou d'un traitement concomitant par des inhibiteurs de la P-gp), le taux d'évènements a été de 2,29 % par an pour le critère principal *versus* 2,66 % par an chez les patients appariés du groupe recevant la warfarine [RR (IC à 95 %) : 0,86 (0,66 ; 1,13)].

Les résultats d'efficacité dans les principaux sous-groupes prédéfinis (incluant les patients dont la dose a été réduite) incluant l'âge, le poids, le sexe, l'état de la fonction rénale, les antécédents d'AVC ou d'AIT, la présence de diabète et l'utilisation d'inhibiteurs de la P-gp ont généralement été cohérents avec les résultats du critère principal d'efficacité dans la population totale de l'étude.

Le RR (edoxaban 60 mg *versus* warfarine) d'évènements du critère principal dans les centres ayant un temps moyen passé dans l'intervalle thérapeutique de l'INR (TTR) plus faible variait de 0,73 à 0,80 dans les trois quartiles inférieurs (TTR ≤ 57,7 % à ≤ 73,9 %). Il était de 1,07 dans les centres où le contrôle par la warfarine était le meilleur (4^e quartile avec plus de 73,9 % des valeurs de l'INR dans l'intervalle thérapeutique).

Il a été observé une interaction statistiquement significative entre l'effet de l'edoxaban *versus* warfarine sur le critère principal de l'étude (AVC/EES) et la fonction rénale (valeur $p = 0,0042$; population ITTm, période totale de l'étude).

Le tableau 5 présente le nombre d'AVC ischémiques/EES par catégorie de ClCr chez les patients présentant une FANV dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48. Le taux d'évènements diminue avec l'augmentation de la ClCr dans les deux groupes de traitement.

Tableau 5 : Nombre d'AVC ischémiques/EES par catégorie de ClCr dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, population ITTm, période totale de l'étude

Sous-groupe de ClCr (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7 012)			Warfarine (N = 7 012)			RR (IC à 95 %)
	n	Nombre d'évènements	Taux d'évènements (%/an)	n	Nombre d'évènements	Taux d'évènements (%/an)	
≥ 30 et ≤ 50	1 302	63	1,89	1 305	67	2,05	0,93 (0,66 ; 1,31)
> 50 et ≤ 70	2 093	85	1,51	2 106	95	1,70	0,88 (0,66 ; 1,18)
> 70 et ≤ 90	1 661	45	0,99	1 703	50	1,08	0,92 (0,61 ; 1,37)
> 90 et ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64 ; 1,89)
> 110 et ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57 ; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Abréviations : ClCr = clairance de la créatinine ; N = nombre de patients dans la population ITTm, période totale de l'étude ; ITTm = intention de traiter modifiée ; n = nombre de patients dans le sous-groupe ; RR = risque relatif *versus* warfarine ; IC = intervalle de confiance.

*RR non calculé si le nombre d'évènements était < 5 dans un groupe de traitement.

Dans les sous-groupes définis selon la fonction rénale, les résultats des critères d'efficacité secondaires étaient cohérents avec ceux du critère principal.

Le test de supériorité a été effectué sur la population ITT et sur la durée totale de l'étude.

Les taux d'AVC et d'EES ont été plus faibles chez les patients du groupe edoxaban 60 mg que chez ceux du groupe warfarine (1,57 % et 1,80 % par an respectivement), avec un RR de 0,87 (IC à 99 % : 0,71 ; 1,07 ; $p = 0,0807$ pour la supériorité).

Le risque relatif (IC à 99 %) des critères composites prédéfinis pour la comparaison de l'edoxaban 60 mg à warfarine était de 0,87 (0,76 ; 0,99) pour les AVC, EES et décès de cause CV, de 0,89 (0,78 ; 1,00) pour les MACE et de 0,90 (0,80 ; 1,01) pour les AVC, EES et décès toutes causes.

Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, le nombre de décès toutes causes (évalués par le comité d'adjudication) a été de 769 évènements (3,99 % par an) chez les patients traités par edoxaban 60 mg (incluant les patients dont la dose a été réduite à 30 mg) *versus* 836 évènements (4,35 % par an) chez les patients traités par warfarine [RR (IC à 95 %) : 0,91 (0,83 ; 1,01)].

Décès toutes causes (évalués par le comité d'adjudication) par sous-groupes de fonction rénale (edoxaban *versus* warfarine) : ClCr de 30 à 50 ml/min [RR (IC à 95 %) : 0,81 (0,68 ; 0,97)] ; ClCr > 50 et < 80 ml/min [RR (IC à 95 %) : 0,87 (0,75 ; 1,02)] ; ClCr ≥ 80 ml/min [RR (IC à 95 %) : 1,15 (0,95 ; 1,40)].

Un taux de mortalité cardiovasculaire plus faible a été observé avec l'edoxaban 60 mg (incluant les patients dont la dose a été réduite à 30 mg) par rapport à la warfarine [RR (IC à 95 %) : 0,86 (0,77 ; 0,97)].

Données d'efficacité évaluées par le comité d'adjudication pour la mortalité cardiovasculaire par sous-groupes de fonction rénale (edoxaban *versus* warfarine) : ClCr de 30 à 50 ml/min [RR (IC à

95 %) : 0,80 (0,65 ; 0,99)] ; ClCr > 50 et < 80 ml/min [RR (IC à 95 %) : 0,75 (0,62 ; 0,90)] ; ClCr ≥ 80 ml/min [RR (IC à 95 %) : 1,16 (0,92 ; 1,46)].

Le critère principal d'évaluation de la tolérance était les saignements majeurs.

Il a été observé une réduction significative du risque de saignements majeurs dans le groupe edoxaban 60 mg par rapport au groupe warfarine (2,75 % et 3,43 % par an respectivement) [RR (IC à 95 %) : 0,80 (0,71 ; 0,91) ; $p = 0,0009$], d'hémorragies intracrâniennes (0,39 % et 0,85 % par an respectivement) [RR: 0,47 (IC à 95 % 0,34 ; 0,63) ; $p < 0,0001$] et d'autres types de saignements (Tableau 6).

La réduction des saignements fatals a également été significative pour le groupe edoxaban 60 mg par rapport au groupe warfarine (0,21 % et 0,38 % [RR (IC à 95 %) : 0,55 (0,36 ; 0,84) ; $p = 0,0059$ pour la supériorité], principalement en raison de la réduction des hémorragies intracrâniennes fatales [RR (IC à 95 %) : 0,58 (0,35 ; 0,95) ; $p = 0,0312$].

Tableau 6 : Évènements hémorragiques dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 – Analyse de la tolérance pendant la période de traitement

	Edoxaban 60 mg (incluant les patients dont la dose a été réduite à 30 mg) (N = 7 012)	Warfarine (N = 7 012)
Saignements majeurs		
n	418	524
Taux d'évènements (%/an) ^a	2,75	3,43
RR (IC à 95 %)	0,80 (0,71 ; 0,91)	
Valeur p	0,0009	
HIC^b		
n	61	132
Taux d'évènements (%/an) ^a	0,39	0,85
RR (IC à 95 %)	0,47 (0,34 ; 0,63)	
Saignements fatals		
n	32	59
Taux d'évènements (%/an) ^a	0,21	0,38
RR (IC à 95 %)	0,55 (0,36 ; 0,84)	
Saignements NMCS		
n	1 214	1 396
Taux d'évènements (%/an) ^a	8,67	10,15
RR (IC à 95 %)	0,86 (0,80 ; 0,93)	
Tous saignements confirmés^c		
n	1 865	2 114
Taux d'évènements (%/an) ^a	14,15	16,40
RR (IC à 95 %)	0,87 (0,82 ; 0,92)	

Abréviations : HIC = hémorragie intracrânienne, RR = risque relatif *versus* warfarine, IC = intervalle de confiance, NMCS = non majeurs mais cliniquement significatifs, n = nombre de patients ayant présenté des évènements, N = nombre de patients inclus dans la population d'évaluation de la tolérance.

^a Le taux d'évènements (%/an) est calculé comme le nombre d'évènements/exposition en patients-années.

^b Le terme HIC comprend : AVC hémorragique primaire, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie épidurale/sous-durale et AVC ischémique avec transformation hémorragique majeure.

Toutes les HIC rapportées sur les formulaires Saignements cérébraux et non intracrâniens des cahiers d'observation électroniques (eCRF) évaluées et confirmées par le comité d'adjudication sont incluses dans le nombre d'HIC.

^c Le terme « Tous saignements confirmés » comprend les saignements définis par le comité d'adjudication comme cliniquement manifestes.

Remarque : un patient peut être inclus dans plusieurs sous-catégories s'il a présenté un événement de ces catégories.

Le premier événement de chaque catégorie est inclus dans l'analyse.

Les tableaux 7, 8 et 9 présentent respectivement les nombres d'événements de saignements majeurs, de saignements fatals et d'hémorragies intracrâniennes par catégorie de CICr chez les patients présentant une FANV dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48. Le taux d'événements diminue avec l'augmentation de la CICr dans les deux groupes de traitement.

Tableau 7 : Nombre d'événements de saignements majeurs par catégorie de CICr dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, analyse de la tolérance pendant la période de traitement^a

Sous-groupe de CICr (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7 012)			Warfarine (N = 7 012)			RR (IC à 95 %)
	n	Nombre d'évènements	Taux d'évènements (%/an)	n	Nombre d'évènements	Taux d'évènements (%/an)	
≥ 30 et ≤ 50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58 ; 0,98)
> 50 et ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71 ; 1,10)
> 70 et ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72 ; 1,21)
> 90 et ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34 ; 0,84)
> 110 et ≤ 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)

Tableau 8 : Nombre d'événements de saignements fatals par catégorie de CICr dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, analyse de la tolérance pendant la période de traitement^a

Sous-groupe de CICr (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7 012)			Warfarine (N = 7 012)			RR (IC à 95 %)
	n	Nombre d'évènements	Taux d'évènements (%/an)	n	Nombre d'évènements	Taux d'évènements (%/an)	
≥ 30 et ≤ 50	1 302	9	0,36	1 305	18	0,72	0,51 (0,23 ; 1,14)
> 50 et ≤ 70	2 093	8	0,18	2 106	23	0,50	0,35 (0,16 ; 0,79)
> 70 et ≤ 90	1 661	10	0,26	1 703	9	0,23	1,14 (0,46 ; 2,82)
> 90 et ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 et ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tableau 9 : Nombre d'évènements d'hémorragies intracrâniennes par catégorie de CICr dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, analyse de la tolérance pendant la période de traitement^a

Sous-groupe de CICr (ml/min)	Edoxaban 60 mg (N = 7 012)			Warfarine (N = 7 012)			RR (IC à 95 %)
	n	Nombre d'évènements	Taux d'évènements (%/an)	n	Nombre d'évènements	Taux d'évènements (%/an)	
≥ 30 et ≤ 50	1 302	16	0,64	1 305	35	1,40	0,45 (0,25 ; 0,81)
> 50 et ≤ 70	2 093	19	0,42	2 106	51	1,10	0,38 (0,22 ; 0,64)
> 70 et ≤ 90	1 661	17	0,44	1 703	35	0,89	0,50 (0,28 ; 0,89)
> 90 et ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27 ; 2,86)
> 110 et ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Abréviations : N = nombre de patients dans la population ITTm, période totale de l'étude ; ITTm = intention de traiter modifiée ; n = nombre de patients dans le sous-groupe.

RR = risque relatif *versus* warfarine ; IC = intervalle de confiance.

*RR non calculé si le nombre d'évènements était < 5 dans un groupe de traitement.

^a Période de traitement : temps entre la première dose et la dernière dose de traitement à l'étude plus 3 jours.

Dans les analyses en sous-groupes de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, chez les patients du groupe edoxaban 60 mg dont la dose a été réduite à 30 mg en raison d'un poids ≤ 60 kg, d'une insuffisance rénale modérée ou d'un traitement concomitant par des inhibiteurs de la P-gp, un saignement majeur a été rapporté chez 104 patients recevant la dose réduite de 30 mg d'edoxaban (3,05 % par an) *versus* 166 patients appariés du groupe warfarine (4,85 % par an) [RR (IC à 95 %) : 0,63 (0,50 ; 0,81)].

Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, l'edoxaban 60 mg a amélioré significativement, comparativement à la warfarine, le bénéfice clinique net (premier AVC, EES, saignement majeur ou décès toutes causes ; population ITTm, durée totale de l'étude) [RR (IC à 95 %) : 0,89 (0,83 ; 0,96) ; $p = 0,0024$].

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récurrences de TVP et d'EP (ETEVE)

Le programme clinique de l'edoxaban dans les ETEVE visait à démontrer l'efficacité et la sécurité de l'edoxaban dans le traitement de la TVP et de l'EP et pour la prévention des récurrences.

Dans l'étude pivot Hokusai-VTE, 8 292 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement héparinique initial (énoxaparine ou héparine non fractionnée) suivi de l'edoxaban 60 mg une fois par jour ou du comparateur. Dans le groupe comparateur, les patients ont reçu le traitement héparinique initial en association avec la warfarine dont la dose était adaptée pour atteindre un INR dans l'intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0, puis la warfarine seule. La durée de traitement allait de 3 mois jusqu'à 12 mois et était déterminée par l'investigateur en fonction des caractéristiques cliniques du patient.

Les patients traités par edoxaban étaient en majorité caucasiens (69,6 %) et asiatiques (21,0 %), 3,8 % étaient noirs et 5,3 % étaient classés dans la catégorie « Autre groupe ethnique ».

La durée du traitement a été d'au moins 3 mois chez 3 718 patients (91,6 %) recevant l'edoxaban *versus* 3 727 patients (91,4 %) recevant la warfarine ; d'au moins 6 mois chez 3 495 patients (86,1 %) recevant l'edoxaban *versus* 3 491 patients (85,6 %) recevant la warfarine et de 12 mois chez 1 643 patients (40,5 %) recevant l'edoxaban *versus* 1 659 patients (40,4 %) recevant la warfarine.

Le critère principal d'efficacité était la récurrence d'EVEV symptomatique, défini comme le critère composite de récurrence de TVP symptomatique, d'EP symptomatique non fatale et d'EP fatale survenant chez les patients pendant la période de 12 mois de l'étude. Les critères secondaires d'efficacité incluaient le critère clinique composite de récurrence d'EVEV et de décès toutes causes.

La dose réduite d'edoxaban de 30 mg une fois par jour était administrée chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min), poids ≤ 60 kg, traitement concomitant par certains inhibiteurs de la P-gp.

Dans l'étude Hokusai-VTE (Tableau 10), l'edoxaban a été non-inférieur à la warfarine pour le critère principal d'efficacité de récurrences d'EVEV, survenues chez 130 patients sur 4 118 (3,2 %) du groupe edoxaban *versus* 146 patients sur 4 122 (3,5 %) du groupe warfarine [RR (IC à 95 %) : 0,89 (0,70 ; 1,13) ; $p < 0,0001$ pour la non-infériorité]. Dans le groupe recevant la warfarine, le TTR (INR de 2,0 à 3,0) médian a été de 65,6 %. Chez les patients présentant une EP (avec ou sans TVP), une récurrence d'EVEV a été observée chez 47 patients (2,8 %) traités par l'edoxaban et 65 patients (3,9 %) traités par la warfarine [RR (IC à 95 %) : 0,73 (0,50 ; 1,06)].

Tableau 10 : Résultats d'efficacité de l'étude Hokusai-VTE – Population ITTm, période totale de l'étude

Critère principal ^a	Edoxaban 60 mg (incluant les patients dont la dose a été réduite à 30 mg) (N = 4 118)	Warfarine (N = 4 122)	Edoxaban <i>versus</i> warfarine RR (IC à 95 %) ^b Valeur p ^c
Tous patients présentant une récurrence d'EVEV symptomatique ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70 ; 1,13) Valeur $p < 0,0001$ (non-infériorité)
EP avec ou sans TVP	73 (1,8)	83 (2,0)	
EP fatale/Décès pour lesquels une EP ne peut être exclue	24 (0,6)	24 (0,6)	
EP non fatale	49 (1,2)	59 (1,4)	
TVP seulement	57 (1,4)	63 (1,5)	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; TVP = thrombose veineuse profonde ; ITTm = intention de traiter modifiée ; RR = risque relatif *versus* warfarine ; n = nombre de patients ayant présenté des événements ; N = nombre de patients dans la population ITTm ; EP = embolie pulmonaire ; EVEV = événements thromboemboliques veineux.

^a Critère principal d'efficacité : récurrence d'EVEV symptomatique évaluée par le comité d'adjudication (critère composite de TVP, EP non fatale et EP fatale).

^b Le RR et l'IC bilatéral sont basés sur le modèle de régression pour risques proportionnels de Cox incluant le traitement et les facteurs suivants de stratification lors de la randomisation utilisés comme covariables : diagnostic initial (EP avec ou sans TVP, TVP seulement), facteurs de risque initiaux (facteurs temporaires, tous autres facteurs) et nécessité de la dose de 30 mg d'edoxaban ou de placebo d'edoxaban au moment de la randomisation (oui/non).

^c La valeur p concerne la marge de non-infériorité prédéfinie de 1,5.

Chez les patients dont la dose d'edoxaban avait été réduite à 30 mg (essentiellement en raison d'un poids faible ou de la fonction rénale), 15 patients (2,1 %) ont présenté une récurrence d'EVEV *versus* 22 patients (3,1 %) recevant la warfarine [RR (IC à 95 %) : 0,69 (0,36 ; 1,34)].

Des événements du critère secondaire composite de récurrence d'EVEV et de décès toutes causes sont survenus chez 138 patients (3,4 %) du groupe edoxaban et 158 patients (3,9 %) du groupe warfarine [RR (IC à 95 %) : 0,87 (0,70 ; 1,10)].

Dans l'étude Hokusai-VTE, le taux de décès toutes causes (évalués par le comité d'adjudication) a été de 3,3 % (136 évènements) chez les patients traités par edoxaban 60 mg (incluant les patients dont la dose a été réduite à 30 mg) *versus* 3,2% (130 évènements) chez les patients traités par warfarine.

Dans une analyse en sous-groupe prédéfinie des patients présentant une EP, 447 patients (30,6 %) traités par l'edoxaban et 483 patients (32,2 %) traités par la warfarine ont été identifiés comme présentant une EP et un taux de propeptide N-terminal du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml. Des évènements du critère principal d'efficacité sont survenus chez respectivement 14 (3,1 %) et 30 (6,2 %) patients des groupes edoxaban et warfarine [RR (IC à 95 %) : 0,50 (0,26 ; 0,94)].

Les résultats d'efficacité dans les principaux sous-groupes prédéfinis (avec réduction de la dose si nécessaire) incluant l'âge, le poids, le sexe et l'état de la fonction rénale étaient cohérents avec les résultats du critère principal d'efficacité dans la population totale de l'étude.

Le critère principal de tolérance était les saignements cliniquement significatifs (saignements majeurs ou saignements non majeurs mais cliniquement significatifs).

Le tableau 11 présente une synthèse des évènements hémorragiques évalués par le comité d'adjudication dans la population d'évaluation de la tolérance pendant la période de traitement. Il a été observé pour le critère principal de tolérance qui est un critère composite incluant les saignements majeurs ou non majeurs mais cliniquement significatifs (NMCS), une réduction significative dans le groupe traité par edoxaban par rapport à la warfarine. Ils sont survenus chez 349 patients sur 4 118 (8,5 %) du groupe edoxaban et chez 423 patients sur 4 122 (10,3 %) du groupe warfarine [RR (IC à 95 %) : 0,81 (0,71 ; 0,94) ; $p = 0,004$ pour la supériorité].

Tableau 11 : Évènements hémorragiques dans l'étude Hokusai-VTE – Analyse de la tolérance, période de traitement^a

	Edoxaban 60 mg (incluant les patients dont la dose a été réduite à 30 mg) (N = 4 118)	Warfarine (N = 4 122)
Saignements cliniquement significatifs (Majeurs et NMCS) ^b , n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
RR (IC à 95 %)	0,81 (0,71 ; 0,94)	
Valeur <i>p</i>	0,004 (pour la supériorité)	
Saignements majeurs n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
RR (IC à 95 %)	0,84 (0,59 ; 1,21)	
HIC fatale	0	6 (0,1)
HIC non fatale	5 (0,1)	12 (0,3)
Saignements NMCS		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
RR (IC à 95 %)	0,80 (0,68 ; 0,93)	
Tous saignements		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
RR (IC à 95 %)	0,82 (0,75 ; 0,90)	

Abréviations : HIC = hémorragie intracrânienne ; RR = risque relatif *versus* warfarine ; IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patients de la population d'évaluation de la tolérance ; n = nombre d'évènements ; NMCS = non majeurs mais cliniquement significatifs.

^a Période de traitement : temps entre la première dose et la dernière dose de traitement à l'étude plus 3 jours.

^b Critère principal de tolérance : saignements cliniquement significatifs (critère composite de saignements majeurs et de saignements non majeurs mais cliniquement significatifs).

Dans les analyses en sous-groupe de l'étude Hokusai-VTE, chez les patients dont la dose d'edoxaban avait été réduite à 30 mg en raison d'un poids ≤ 60 kg, d'une insuffisance rénale modérée ou d'un traitement concomitant par des inhibiteurs de la P-gp, 58 patients (7,9 %) ont présenté un saignement majeur ou un saignement NMCS *versus* 92 patients (12,8 %) recevant la warfarine [RR (IC à 95 %) : 0,62 (0,44 ; 0,86)].

Dans l'étude Hokusai-VTE, le RR (IC à 95 %) d'évènements du critère du bénéfice clinique net (récidive d'ETEV, saignement majeur ou décès toutes causes ; population ITTm, durée totale de l'étude) était de 1,00 (0,85 ; 1,18) lorsque l'edoxaban a été comparé à la warfarine.

Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients présentant une FANV et ayant une CICr élevée (CICr > 100 ml/min)

Une étude randomisée en double aveugle dédiée (étude E314) a été menée chez 607 patients présentant une FANV et ayant une CICr élevée (CICr > 100 ml/min, mesurée selon la formule de Cockcroft-Gault) avec pour objectif principal d'évaluer la PK/PD d'une dose de 60 mg d'edoxaban en une prise par jour par rapport à un schéma posologique de 75 mg en une prise par jour. En plus du critère principal PK/PD, l'étude comportait l'évaluation des critères cliniques d'accident vasculaire cérébral et de saignements sur une période de traitement de 12 mois.

Comme il était attendu, dans le sous-groupe de patients ayant une CICr élevée (CICr > 100 ml/min), une dose d'edoxaban de 75 mg en une prise par jour a induit une augmentation d'environ 25 % de l'exposition par rapport à une dose d'edoxaban de 60 mg en une prise par jour.

Le nombre de patients ayant présenté des événements du critère d'efficacité composite d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) et d'évènement embolique systémique (EES) évalués par le comité d'adjudication était limité et les événements comprenaient 2 cas d'AVC dans le groupe edoxaban 60 mg (0,7 % ; IC à 95 % : 0,1 % ; 2,4 %) et 3 cas d'AVC dans le groupe edoxaban 75 mg (1 % ; IC à 95 % : 0,2 % ; 2,9 %).

Des événements de saignement majeur évalués par le comité d'adjudication sont survenus chez 2 patients du groupe edoxaban 60 mg (0,7 % ; IC à 95 % : 0,1 % ; 2,4 %) *versus* 3 patients du groupe edoxaban 75 mg (1,0 % ; IC à 95 % : 0,2 % ; 2,9 %). Sur les deux saignements majeurs rapportés dans le groupe edoxaban 60 mg, l'un est survenu dans une région/un organe critiques (hémorragie intraoculaire) et l'autre était une hémorragie intramusculaire. Sur les trois saignements majeurs rapportés dans le groupe edoxaban 75 mg, deux sont survenus dans une région/un organe critiques (hémorragie cérébrale, dont un cas d'issue fatale) et l'autre était une hémorragie gastro-intestinale haute (ayant engagé le pronostic vital). Il a également été observé 9 saignements non majeurs mais cliniquement significatifs (NMCS) dans le groupe edoxaban 60 mg (3 %) et 7 saignements NMCS dans le groupe edoxaban 75 mg (2,3 %).

Outre l'étude clinique E314, une étude observationnelle prospective multicentrique internationale post-autorisation (ETNA-AF) a été menée dans 10 pays européens ; 13 980 patients ont été inclus dans l'étude. Dans cette population, 1 826 patients avaient une ClCr > 100 ml/min et ont reçu l'edoxaban 60 mg conformément aux critères posologiques figurant dans le RCP. Le taux annuel d'évènements du critère composite d'AVC ischémique ou d'embolie systémique était de 0,39 % et le taux annuel d'évènements de saignement majeur était de 0,73 %.

Au vu de la totalité des données des études ENGAGE AF, E314 et ETNA-AF, il est attendu que chez les patients présentant une FANV et ayant une ClCr élevée traités par l'edoxaban 60 mg, le taux annuel d'AVC ischémique ou d'embolie systémique soit ≤ 1 %. Chez les patients présentant une FANV et ayant une ClCr élevée (ClCr > 100 ml/min), l'augmentation de la dose au-delà de 60 mg ne devrait pas conférer une protection supérieure contre l'accident vasculaire cérébral et peut être associée à une augmentation des effets indésirables. Par conséquent, un schéma posologique de 60 mg d'edoxaban en une prise par jour est recommandé chez ces patients, après une évaluation attentive du risque thromboembolique et hémorragique individuel (voir rubrique 4.4).

Patients bénéficiant d'une cardioversion

Une étude multicentrique prospective, randomisée en ouvert, avec évaluation en aveugle du critère de l'étude (ENSURE-AF) a été menée chez 2 199 patients (naïfs d'anticoagulants oraux et préalablement traités) présentant une FANV chez lesquels une cardioversion était programmée randomisés selon un rapport 1:1 pour comparer l'edoxaban 60 mg en une prise par jour à l'énoxaparine/warfarine pour maintenir un INR thérapeutique de 2,0 à 3,0 ; le TTR moyen sous warfarine était de 70,8 %. Au total, 2 149 patients ont été traités par l'edoxaban (N = 1 067) ou l'énoxaparine/warfarine (N = 1 082). Les patients traités par edoxaban recevaient 30 mg en une prise par jour s'ils présentaient un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min), poids faible (≤ 60 kg) ou traitement concomitant par certains inhibiteurs de la P-gp. Une cardioversion a été réalisée chez la majorité des patients des groupes edoxaban et warfarine (83,7 % et 78,9 % respectivement) ou les patients ont présenté un retour spontané en rythme sinusal (6,6 % et 8,6 % respectivement). La cardioversion guidée par ETO (dans les 3 jours suivant l'instauration du traitement) ou conventionnelle (avec au moins 21 jours de traitement préalable) était utilisée. Les patients restaient sous traitement pendant 28 jours après la cardioversion.

Le critère principal d'efficacité était un critère composite d'AVC, EES, IDM et décès de cause CV. Au total, 5 évènements thromboemboliques sont survenus (0,5%, IC à 95 % : 0,15 % ; 1,06 %) chez les patients du groupe edoxaban (N = 1 095) et 11 évènements (1,0 %, IC à 95 % : 0,50 % ; 1,78 %) chez les patients du groupe warfarine (N = 1 104) ; odds ratio (OR) 0,46 (IC à 95 % : 0,12 ; 1,43) ; population ITT, période totale de l'étude d'une durée moyenne de 66 jours.

Le critère principal de tolérance était un critère composite de saignement majeur et de saignement NMCS. Au total, 16 événements hémorragiques ont été rapportés (1,5%, IC à 95 % : 0,86 % ; 2,42 %) chez les patients du groupe edoxaban (N = 1 067) et 11 événements (1,0 %, IC à 95 % : 0,51 % ; 1,81 %) chez les patients du groupe warfarine (N = 1 082) ; OR 1,48 (IC à 95 % : 0,64 ; 3,55), population d'analyse de la tolérance, période de traitement.

Cette étude exploratoire a montré des taux faibles de saignements majeurs, de saignements NMCS et de thromboembolies dans les deux groupes de traitement dans le contexte de la cardioversion.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'edoxaban dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des thromboses artérielles et le traitement et la prévention des ETEV (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'edoxaban est absorbé, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue est d'environ 62 %. La prise d'aliments augmente l'exposition maximale dans une mesure variable, mais a un effet minime sur l'exposition totale. L'edoxaban était administré au cours ou en dehors des repas dans les études ENGAGE AF-TIMI 48 et Hokusai-VTE. L'edoxaban est faiblement soluble à pH \geq 6,0. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons n'a pas d'effet significatif sur l'exposition à l'edoxaban.

Dans une étude menée chez 30 volontaires sains, les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de l'edoxaban 60 mg administré par voie orale sous forme de comprimé écrasé mélangé à de la compote de pommes ou sous forme de suspension dans l'eau administrée par sonde naso-gastrique étaient équivalentes à celles observées avec le comprimé intact. Du fait du profil pharmacocinétique proportionnel à la dose prévisible de l'edoxaban, les résultats de biodisponibilité issus de cette étude sont probablement applicables aux doses d'edoxaban plus faibles.

Distribution

Le profil pharmacocinétique est biphasique. Le volume de distribution moyen est de 107 (Écart type : 19,9) litres.

In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 55 %. Il n'y a pas d'accumulation cliniquement significative de l'edoxaban (rapport d'accumulation 1,14) en cas d'administration une fois par jour. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 3 jours.

Biotransformation

L'edoxaban sous forme inchangée est la forme prédominante dans le plasma. L'edoxaban est métabolisé par hydrolyse (par la carboxylestérase 1), conjugaison ou oxydation par les CYP3A4/5 (< 10 %). L'edoxaban possède trois métabolites actifs ; le principal métabolite (M-4) formé par hydrolyse est actif et représente moins de 10 % de l'exposition à la molécule mère chez les volontaires sains. L'exposition aux autres métabolites est inférieure à 5 %. L'edoxaban est un substrat du transporteur d'efflux P-gp, mais pas des transporteurs d'influx tels que le polypeptide transporteur d'anions organiques OATP1B1, les transporteurs d'anions organiques OAT1 ou OAT3 ou le transporteur de cations organiques OCT2. Son métabolite actif est un substrat d'OATP1B1.

Élimination

Chez les volontaires sains, la clairance totale estimée est de 22 (\pm 3) litres/heure ; la clairance rénale représente 50 % de la clairance totale (11 litres/heure). Environ 35 % de la dose administrée sont

éliminés par voie rénale. Le métabolisme et l'excrétion biliaire/intestinale contribuent à l'élimination du reste de la dose. Après administration orale, le $t_{1/2}$ est de 10 à 14 heures.

Linéarité/non-linéarité

Chez les volontaires sains, l'edoxaban présente une pharmacocinétique relativement proportionnelle aux doses de 15 mg à 60 mg.

Populations particulières

Patients âgés

Après prise en compte de la fonction rénale et du poids, l'âge n'a pas eu d'effet supplémentaire cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'edoxaban dans une analyse pharmacocinétique de population de l'étude pivot de phase III dans la FANV (ENGAGE AF-TIMI 48).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr > 50 - 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min) et sévère (ClCr < 30 ml/min mais non dialysés), les ASC plasmatiques sont augmentées de respectivement 32 %, 74 % et 72 % par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le profil des métabolites est modifié et les métabolites actifs sont formés en quantités plus importantes.

Il existe une corrélation linéaire entre la concentration plasmatique d'edoxaban et l'activité anti-FXa, quelle que soit la fonction rénale.

Par rapport aux volontaires sains, l'exposition totale est augmentée de 93 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse péritonéale.

La modélisation PK de population indique que l'exposition est multipliée par deux environ chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.

Le tableau 12 ci-dessous présente l'activité anti-FXa de l'edoxaban par catégorie de ClCr dans chaque indication.

Tableau 12 : Activité anti-FXa de l'edoxaban par catégorie de ClCr

Dose d'edoxaban	ClCr (ml/min)	Activité anti-FXa de l'edoxaban post-dose (UI/ml) ¹	Activité anti-FXa de l'edoxaban pré-dose (UI/ml) ²
Médiane [2,5 – IC à 97,5 %]			
Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique : FANV			
30 mg une fois par jour	≥ 30 et ≤ 50	2,92 [0,33 ; 5,88]	0,53 [0,11 ; 2,06]
60 mg une fois par jour*	> 50 et ≤ 70	4,52 [0,38 ; 7,64]	0,83 [0,16 ; 2,61]
	> 70 et ≤ 90	4,12 [0,19 ; 7,55]	0,68 [0,05 ; 2,33]
	> 90 et ≤ 110	3,82 [0,36 ; 7,39]	0,60 [0,14 ; 3,57]
	> 110 et ≤ 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]
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (ETEVE)			
30 mg une fois par jour	≥ 30 et ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 ; 1,09]
60 mg une fois par jour*	> 50 et ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 ; 3,10]
	> 70 et ≤ 90	2,97 [0,24 ; 5,82]	0,24 [0,00 ; 1,77]
	> 90 et ≤ 110	2,82 [0,14 ; 5,31]	0,20 [0,00 ; 2,52]
	> 110 et ≤ 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]

* Réduction de la dose à 30 mg en raison d'un poids faible ≤ 60 kg ou d'un traitement concomitant par des inhibiteurs de la P-gp spécifiques.

¹ Post-dose correspond à la C_{max} (les échantillons post-dose étaient prélevés 1 à 3 heures après l'administration d'edoxaban).

² Pré-dose correspond à la C_{min}.

Bien que le traitement par l'edoxaban ne nécessite pas de surveillance de routine, l'effet de l'anticoagulation peut être estimé par un dosage quantitatif étalonné de l'activité anti-FXa, ce qui peut être utile dans des situations particulières lorsque la connaissance de l'exposition à l'edoxaban peut aider à la décision clinique, par exemple, en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence (voir également rubrique 4.4).

Une séance d'hémodialyse de 4 heures a diminué de moins de 9 % l'exposition totale à l'edoxaban.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique ont été comparables à celles observées dans le groupe de témoins sains appariés. L'edoxaban n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Sexe

Après prise en compte du poids, le sexe n'a pas eu d'effet supplémentaire cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'edoxaban dans une analyse pharmacocinétique de population de l'étude pivot de phase III dans la FANV (ENGAGE AF-TIMI 48).

Origine ethnique

Dans une analyse pharmacocinétique de population de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, les expositions maximales et totales ont été comparables chez les patients asiatiques et non asiatiques.

Poids

Dans une analyse pharmacocinétique de population de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 menée dans la FANV, la C_{max} et l'ASC étaient augmentées de respectivement 40 % et 13 % chez les patients ayant un poids médian faible (55 kg) par rapport aux patients ayant un poids médian élevé (84 kg). Dans les études cliniques de phase III (dans les deux indications de FANV et ETEV), la dose d'edoxaban était diminuée de 50 % chez les patients pesant ≤ 60 kg ; chez ces patients, l'efficacité a été comparable à celle observée chez les patients recevant la warfarine, avec une incidence plus faible de saignements.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le TQ, l'INR, le TCA et l'activité anti-FXa sont corrélés linéairement aux concentrations d'edoxaban.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse ou phototoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité pour la reproduction

L'edoxaban a induit des saignements vaginaux à doses élevées chez la rate et la lapine mais n'a pas eu d'effet sur les performances de reproduction des rats mâles et femelles.

Chez le rat, il n'a pas été observé d'effets sur la fertilité mâle ou femelle.

Dans les études de reproduction effectuées chez l'animal, une incidence plus élevée d'anomalies de la vésicule biliaire a été observée chez le lapin à la dose de 200 mg/kg, soit environ 65 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de 60 mg/jour sur la base de la surface corporelle totale en mg/m^2 . Une augmentation des pertes post-implantatoires a été observée chez la rate à la dose de 300 mg/kg/jour (environ 49 fois la DMRH) et chez la lapine à la dose de 200 mg/kg/jour (environ 65 fois la DMRH).

L'edoxaban est excrété dans le lait de rates allaitantes.

Évaluation du risque environnemental (ERE)

Le principe actif, le tosilate d'edoxaban, est persistant dans l'environnement (pour les instructions concernant l'élimination, voir la rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol (E421)
Amidon prégélatinisé
Crospovidone (E1202)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Macrogol (8000)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Cire de carnauba

Roteas 15 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Roteas 30 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer rouge (E172)

Roteas 60 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Roteas 15 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en PVC/aluminium en boîtes de 10 comprimés pelliculés.
Plaquettes en PVC/aluminium prédécoupées pour délivrance à l'unité en boîtes contenant 10 x 1 comprimé pelliculé.

Roteas 30 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en PVC/aluminium en boîtes de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés.
Plaquettes en PVC/aluminium prédécoupées pour délivrance à l'unité en boîtes contenant 10 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 comprimé pelliculé.
Flacons en PEHD avec bouchon à vis en PP contenant 90 comprimés pelliculés.

Roteas 60 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en PVC/aluminium en boîtes de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés.

Plaquettes en PVC/aluminium prédécoupées pour délivrance à l'unité en boîtes contenant 10 x 1, 50 x 1 et 100 x 1 comprimé pelliculé.

Flacons en PEHD avec bouchon à vis en PP contenant 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roteas 15 mg comprimés pelliculés

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg comprimés pelliculés

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

Roteas 60 mg comprimés pelliculés

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 avril 2017

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la mise sur le marché de Roteas dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale (ACN) du contenu et de la forme du programme d'éducation, incluant les médias de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

L'objectif du programme d'éducation est de minimiser le risque de saignements graves ou d'hémorragie chez les patients traités par Roteas, en garantissant la sensibilisation des prescripteurs à ce risque et en présentant des recommandations pour la sélection des patients appropriés, la posologie correcte ainsi que la gestion du risque.

Le programme est également destiné à garantir que les médecins qui ont l'intention de prescrire Roteas connaissent la Carte de surveillance du patient et savent que la carte doit être remise à tous les patients traités par Roteas et étudiée avec eux.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que, dans chaque État membre dans lequel Roteas est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles d'utiliser Roteas reçoivent le matériel d'éducation suivant :

- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ;
- guide de prescription destiné aux professionnels de santé ;
- carte de surveillance du patient.

Le guide de prescription destiné aux professionnels de santé devra comporter les éléments essentiels suivants :

- Informations pertinentes sur le risque de saignement.
- Informations détaillées sur la population présentant potentiellement un risque accru de saignement.
- Contre-indications.
- Recommandations pour l'adaptation de la dose dans les populations à risque, incluant les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, un poids faible et les patients recevant un traitement concomitant par certains inhibiteurs de la P-gp.
- Recommandations pour le relais par ou de Roteas.
- Recommandations concernant les interventions chirurgicales ou actes invasifs et l'arrêt temporaire du traitement.
- Conduite à tenir en cas de surdosage et d'hémorragie.
- Utilisation des tests de coagulation et interprétation des tests.
- Information que tous les patients doivent recevoir une carte de surveillance du patient et être conseillés sur :
 - les signes ou symptômes de saignement et le moment auquel ils doivent consulter un médecin ;
 - l'importance de l'observance du traitement ;
 - la nécessité de porter la carte de surveillance du patient sur eux en permanence ;
 - la nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par Roteas en cas d'intervention chirurgicale ou d'acte invasif.

La carte de surveillance du patient doit comporter les messages de sécurité essentiels suivants :

- signes ou symptômes de saignement et moment auquel le patient doit consulter un médecin ;
- importance de l'observance du traitement ;
- nécessité pour le patient de porter la carte de surveillance du patient sur lui en permanence ;
- nécessité d'informer les professionnels de santé du traitement par Roteas en cas d'intervention chirurgicale ou d'acte invasif.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DES COMPRIMÉS DE 15 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roteas 15 mg comprimés pelliculés
edoxaban

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1152/001 10 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/002 10 x 1 comprimé pelliculé

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Roteas 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE DE 10 COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 15 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roteas 15 mg comprimés pelliculés
edoxaban

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Berlin-Chemie (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

PLAQUETTE PRÉDÉCOUPÉE POUR DÉLIVRANCE À L'UNITÉ CONTENANT 10 X 1 COMPRIMÉ PELLICULÉ DE 15 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roteas 15 mg comprimés pelliculés
edoxaban

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Berlin-Chemie (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DES COMPRIMÉS DE 30 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roteas 30 mg comprimés pelliculés
edoxaban

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimé pelliculé
50 x 1 comprimé pelliculé
100 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1152/003 10 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/004 14 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/005 28 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/006 30 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/007 56 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/008 60 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/009 84 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/010 90 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/011 98 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/012 100 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/013 10 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/16/1152/014 50 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/16/1152/015 100 x 1 comprimé pelliculé

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Roteas 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSUDÉS**

PLAQUETTE DE 10 COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 30 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roteas 30 mg comprimés pelliculés
edoxaban

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Berlin-Chemie (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE DE 14 COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 30 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roteas 30 mg comprimés pelliculés
edoxaban

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Berlin-Chemie (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

LU, MA, ME, JE, VE, SA, DI

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

PLAQUETTE PRÉDÉCOUPÉE POUR DÉLIVRANCE À L'UNITÉ CONTENANT 10 X 1 COMPRIMÉ PELLICULÉ DE 30 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roteas 30 mg comprimés pelliculés
edoxaban

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Berlin-Chemie (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

BOÎTE ET ÉTIQUETTE DU FLACON EN PEHD DE COMPRIMÉS DE 30 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roteas 30 mg comprimés pelliculés
edoxaban

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A
LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1152/029 90 comprimés pelliculés (flacon en PEHD)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale. (Uniquement sur l'étiquette du flacon)

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Roteas 30 mg (Uniquement sur la boîte, pas sur l'étiquette du flacon)

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus. (Uniquement sur la boîte, pas sur l'étiquette du flacon)

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC (Uniquement sur la boîte, pas sur l'étiquette du flacon)
SN (Uniquement sur la boîte, pas sur l'étiquette du flacon)
NN (Uniquement sur la boîte, pas sur l'étiquette du flacon)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES COMPRIMÉS DE 60 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roteas 60 mg comprimés pelliculés
edoxaban

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimé pelliculé
50 x 1 comprimé pelliculé
100 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1152/016	10 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/017	14 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/018	28 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/019	30 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/020	56 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/021	60 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/022	84 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/023	90 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/024	98 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/025	100 comprimés pelliculés
EU/1/16/1152/026	10 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/16/1152/027	50 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/16/1152/028	100 x 1 comprimé pelliculé

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Roteas 60 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE DE 10 COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 60 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roteas 60 mg comprimés pelliculés
edoxaban

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Berlin-Chemie (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

PLAQUETTE DE 14 COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 60 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roteas 60 mg comprimés pelliculés
edoxaban

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Berlin-Chemie (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

LU, MA, ME, JE, VE, SA, DI

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSUDÉS

PLAQUETTE PRÉDÉCOUPÉE POUR DÉLIVRANCE À L'UNITÉ CONTENANT 10 X 1 COMPRIMÉ PELLICULÉ DE 60 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roteas 60 mg comprimés pelliculés
edoxaban

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Berlin-Chemie (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE ET ÉTIQUETTE DU FLACON EN PEHD DE COMPRIMÉS DE 60 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Roteas 60 mg comprimés pelliculés
edoxaban

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1152/030 90 comprimés pelliculés (flacon en PEHD)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale. (Uniquement sur l'étiquette du flacon)

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Roteas 60 mg (Uniquement sur la boîte, pas sur l'étiquette du flacon)

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus. (Uniquement sur la boîte, pas sur l'étiquette du flacon)

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC (Uniquement sur la boîte, pas sur l'étiquette du flacon)
SN (Uniquement sur la boîte, pas sur l'étiquette du flacon)
NN (Uniquement sur la boîte, pas sur l'étiquette du flacon)

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

Roteas

comprimés pelliculés

edoxaban

Veillez porter cette carte sur vous en permanence.

Montrez-la à votre médecin, pharmacien, chirurgien ou dentiste avant tout traitement médical ou intervention chirurgicale.

INFORMATIONS SUR LE PATIENT

Nom du/de la patient(e) :

Date de naissance :

En cas d'urgence, veuillez contacter :

Nom :

N° de téléphone :

INFORMATIONS SUR LE TRAITEMENT

(À remplir par le médecin)

Roteas a été prescrit à une dose en une prise par jour de : mg

Début du traitement le : / (mm/aa)

Groupe sanguin :

Autres médicaments/pathologies :

INFORMATIONS SUR LE PRESCRIPTEUR

Pour plus d'informations ou en cas d'urgence, veuillez contacter :

Nom du médecin :

Numéro de téléphone, cachet :

Signature du médecin :

INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

- Roteas est un anticoagulant oral inhibiteur du facteur Xa.
- Si une intervention invasive est nécessaire, le traitement par Roteas doit être arrêté au moins 24 heures avant l'intervention et des précautions appropriées doivent être prises.
- Roteas peut augmenter le risque de saignement. En cas de saignement cliniquement significatif, le traitement doit être arrêté immédiatement.

- Les paramètres de la coagulation tels que le rapport international normalisé (INR), le temps de Quick (TQ) ou le temps de céphaline activée (TCA) ne sont pas des mesures utiles de l'effet de Roteas. Cependant, un dosage étalonné de l'activité anti-FXa peut aider à guider les décisions cliniques.

Pour plus d'informations, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Berlin-Chemie [LOGO]

À PROPOS DE VOTRE TRAITEMENT

Votre médecin vous a prescrit Roteas, un médicament anticoagulant, qui fluidifie votre sang et aide à prévenir la formation de caillots sanguins. Il est important de prendre votre médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.

- Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, puis poursuivez le lendemain comme d'habitude ; ne prenez pas deux fois la dose prescrite le même jour.
- Ne commencez pas à prendre d'autres médicaments (y compris des médicaments en vente libre) sans l'avis de votre médecin.
- N'arrêtez pas de prendre Roteas sans avoir consulté votre médecin car cela pourrait augmenter votre risque de formation d'un caillot sanguin.
- Veuillez lire la notice présente dans chaque boîte de Roteas.

QUAND DEVEZ-VOUS CONSULTER UN MÉDECIN

RISQUE DE SAIGNEMENT

La prise d'un médicament anticoagulant tel que Roteas peut augmenter votre risque de saignement. Il est donc important de connaître les signes et symptômes possibles de saignement et de consulter **immédiatement** votre médecin si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants :

- ecchymoses ou saignements sous la peau ;
- présence de sang dans les urines ;
- présence de sang dans les expectorations en toussant ;
- vomissements de sang ou de matières ressemblant à du marc de café ;
- saignements de nez ou saignements de plaies prolongés ;
- selles noires ;
- sensations vertigineuses ou mal de tête soudain ;
- fatigue inexplicable ;
- saignements vaginaux abondants, incluant des règles plus abondantes que d'habitude ou prolongées.

Si vous présentez des symptômes inhabituels, consultez votre médecin.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Roteas 15 mg comprimés pelliculés
Roteas 30 mg comprimés pelliculés
Roteas 60 mg comprimés pelliculés
edoxaban

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Roteas et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Roteas
3. Comment prendre Roteas
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Roteas
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Roteas et dans quels cas est-il utilisé

Roteas contient de l'edoxaban comme substance active et appartient à la classe de médicaments appelés anticoagulants. Ce médicament aide à prévenir la formation de caillots sanguins en bloquant l'activité du facteur Xa, qui est un élément important de la coagulation sanguine.

Roteas est utilisé chez les adultes :

- **pour prévenir la formation de caillots sanguins dans le cerveau** (accident vasculaire cérébral) **et dans les autres vaisseaux sanguins du corps** s'ils présentent une irrégularité du rythme cardiaque appelée fibrillation atriale non valvulaire et au moins un facteur de risque supplémentaire, tel qu'insuffisance cardiaque, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou hypertension artérielle ;
- **pour traiter les caillots sanguins dans les veines des jambes** (thrombose veineuse profonde) **et dans les vaisseaux sanguins des poumons** (embolie pulmonaire), et pour **prévenir la réapparition de caillots sanguins** dans les vaisseaux sanguins des jambes et/ou des poumons.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Roteas

Ne prenez jamais Roteas

- si vous êtes allergique à l'edoxaban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous présentez des saignements ;
- si vous avez une maladie ou une prédisposition qui augmente le risque de saignements graves (par exemple un ulcère de l'estomac, une blessure ou un saignement dans le cerveau, ou une intervention chirurgicale récente du cerveau ou des yeux) ;
- si vous prenez d'autres médicaments pour empêcher la formation de caillots sanguins (warfarine, dabigatran, rivaroxaban, apixaban ou héparine par exemple), sauf lors d'un changement de traitement anticoagulant ou si vous portez un cathéter veineux ou artériel par lequel de l'héparine est administrée pour empêcher son obstruction ;
- si vous présentez une maladie de foie augmentant les risques de saignement ;

- si vous avez une pression artérielle élevée (hypertension) non contrôlée ;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Roteas.

- si vous présentez un risque accru de saignement, ce qui pourrait être le cas si vous présentez l'une des conditions suivantes :
 - insuffisance rénale terminale ou dialyse ;
 - maladie de foie sévère ;
 - troubles hémorragiques ;
 - atteinte des vaisseaux sanguins du fond de l'œil (rétinopathie) ;
 - saignement récent dans le cerveau (hémorragie intracrânienne ou cérébrale) ;
 - atteinte des vaisseaux sanguins dans le cerveau ou la colonne vertébrale.
- si vous êtes porteur d'une valve cardiaque mécanique.

Roteas 15 mg ne doit être utilisé que lors du remplacement de Roteas 30 mg par un antivitamine K (par exemple la warfarine) (voir rubrique 3 « Comment prendre Roteas »).

Faites attention avec Roteas,

- si vous savez que vous souffrez d'une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le à votre médecin ; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié.

Si vous avez besoin d'une intervention chirurgicale,

- il est très important que vous preniez Roteas exactement à l'heure indiquée par votre médecin avant et après l'opération. Si possible, le traitement doit être interrompu au moins 24 heures avant une intervention chirurgicale. Votre médecin déterminera quand vous devez recommencer à prendre Roteas.
En cas d'urgence, votre médecin aidera à déterminer les mesures appropriées en ce qui concerne Roteas.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Roteas n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Il n'existe pas d'informations concernant son utilisation chez l'enfant et l'adolescent.

Autres médicaments et Roteas

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- certains médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (par exemple kétoconazole),
- des médicaments utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque (par exemple dronédarone, quinidine, vérapamil),
- d'autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang (par exemple héparine, clopidogrel ou antivitamine K tels que la warfarine, l'acénocoumarol, la phenprocoumone, ou dabigatran, rivaroxaban, apixaban),
- des antibiotiques (par exemple, érythromycine),
- des médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organe après une transplantation (par exemple ciclosporine),
- des anti-inflammatoires et des antidouleurs (le naproxène ou l'acide acétylsalicylique par exemple),
- des médicaments antidépresseurs appelés inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Si vous êtes dans l'une de ces situations ci-dessus, informez votre médecin avant de prendre Roteas, car ces médicaments peuvent augmenter les effets de Roteas et le risque de saignement. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Roteas et si une surveillance est nécessaire.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital),
- du millepertuis, un produit à base de plante utilisé pour traiter l'anxiété et la dépression légère,
- de la rifampicine, un antibiotique.

Si vous êtes dans l'une de ces situations ci-dessus, informez votre médecin avant de prendre Roteas, car ces médicaments peuvent diminuer les effets de Roteas. Votre médecin décidera si vous devez être traité(e) par Roteas et si une surveillance est nécessaire.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Roteas si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si vous êtes en âge de procréer (capable d'être enceinte), vous devez utiliser une méthode contraceptive fiable pendant le traitement par Roteas. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par Roteas, informez immédiatement votre médecin qui déterminera votre traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Roteas n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment prendre Roteas

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé de **60 mg** en une prise par jour.

- **Si vous présentez une insuffisance rénale**, votre médecin pourra diminuer la dose à un comprimé de **30 mg** une fois par jour.
- **Si vous pesez 60 kg ou moins**, la dose recommandée est d'un comprimé de **30 mg** une fois par jour.
- **Si votre médecin vous a prescrit des médicaments qui sont des inhibiteurs de la P-gp**, ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole, la dose recommandée est d'un comprimé de **30 mg** une fois par jour.

Comment prendre les comprimés

Les comprimés doivent être pris de préférence avec de l'eau.

Roteas peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Si vous avez des difficultés pour avaler le comprimé entier, demandez à votre médecin quelles sont les autres façons de prendre Roteas. Le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou à de la compote de pommes immédiatement avant la prise. Si nécessaire, votre médecin pourra également vous administrer le comprimé de Roteas écrasé par l'intermédiaire d'une sonde naso-gastrique.

Votre médecin pourra modifier votre traitement anticoagulant de la façon suivante :

Remplacement d'antivitamines K (par exemple, warfarine) par Roteas

Arrêtez de prendre l'antivitamine K (par exemple warfarine). Votre médecin demandera des analyses de sang et vous indiquera quand vous devez commencer à prendre Roteas.

Remplacement d'anticoagulants oraux non AVK (dabigatran, rivaroxaban ou apixaban) par Roteas
Arrêtez de prendre le médicament précédent (par exemple dabigatran, rivaroxaban ou apixaban) et commencez à prendre Roteas au moment de la prochaine prise prévue.

Remplacement d'anticoagulants parentéraux (par exemple, héparine) par Roteas
L'administration de l'anticoagulant (par exemple héparine) étant arrêtée, commencez à prendre Roteas au moment de la prochaine prise prévue de l'anticoagulant.

Remplacement de Roteas par des antivitamines K (par exemple, warfarine)

Si vous prenez actuellement 60 mg de Roteas :

Votre médecin vous dira de diminuer votre dose de Roteas à un comprimé à 30 mg une fois par jour et de le prendre avec un antivitamine K (par exemple warfarine). Votre médecin demandera des analyses de sang et vous indiquera quand vous devez arrêter de prendre Roteas.

Si vous prenez actuellement 30 mg de Roteas (dose réduite) :

Votre médecin vous dira de diminuer votre dose de Roteas à un comprimé à 15 mg une fois par jour et de le prendre avec un antivitamine K (par exemple warfarine). Votre médecin demandera des analyses de sang et vous indiquera quand vous devez arrêter de prendre Roteas.

Remplacement de Roteas par des anticoagulants oraux non AVK (dabigatran, rivaroxaban ou apixaban)

Arrêtez de prendre Roteas et commencez à prendre l'anticoagulant non AVK (par exemple dabigatran, rivaroxaban ou apixaban) au moment de la prochaine dose prise de Roteas.

Remplacement de Roteas par des anticoagulants parentéraux (par exemple, héparine)

Arrêtez de prendre Roteas et commencez le traitement anticoagulant parentéral (par exemple héparine) au moment de la prochaine prise prévue de Roteas.

Patients bénéficiant d'une cardioversion :

Si une intervention appelée cardioversion est nécessaire pour rétablir votre rythme cardiaque anormal en rythme normal, prenez Roteas aux moments prescrits par votre médecin pour éviter la formation de caillots sanguins dans le cerveau et dans d'autres vaisseaux sanguins du corps.

Si vous avez pris plus de Roteas que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de comprimés de Roteas.

Si vous avez pris plus de Roteas que la dose recommandée, vous pouvez avoir un risque accru de saignement.

Si vous oubliez de prendre Roteas

Vous devez prendre le comprimé dès que vous vous en rendez compte, puis continuer le lendemain en prenant le comprimé une fois par jour comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double le même jour pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Roteas

N'arrêtez pas de prendre Roteas sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin car Roteas traite et prévient des maladies graves.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme les autres médicaments comparables (médicaments anticoagulants), Roteas peut provoquer des saignements qui peuvent engager le pronostic vital. Dans certains cas, le saignement peut ne pas être apparent.

Si vous présentez un épisode de saignement qui ne cesse pas spontanément ou si vous présentez des symptômes qui peuvent traduire un saignement excessif (sensations anormales de faiblesse, fatigue, pâleur, sensations vertigineuses, mal de tête ou gonflement inexplicable), consultez immédiatement votre médecin.

Votre médecin pourra décider de surveiller plus étroitement votre santé ou de modifier votre traitement.

Liste générale des effets indésirables éventuels :

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- douleurs abdominales ;
- anomalies du bilan hépatique ;
- saignement au niveau de la peau ou sous la peau ;
- anémie (taux faible de globules rouges) ;
- saignements de nez ;
- saignements vaginaux ;
- éruption cutanée ;
- saignement dans l'intestin ;
- saignement dans la bouche et/ou la gorge ;
- présence de sang dans les urines ;
- saignement après un traumatisme (ponction) ;
- saignement dans l'estomac ;
- sensations vertigineuses ;
- nausées (mal au cœur) ;
- maux de tête ;
- démangeaisons.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- saignement dans les yeux ;
- saignement d'une plaie chirurgicale après une intervention ;
- présence de sang dans les crachats en toussant ;
- saignement dans le cerveau ;
- autres types de saignements ;
- nombre faible de plaquettes dans le sang (ce qui peut affecter la coagulation) ;
- réaction allergique ;
- urticaire.

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- saignement dans les muscles ;
- saignement dans les articulations ;
- saignement dans l'abdomen ;
- saignement dans le cœur ;
- saignement à l'intérieur du crâne ;
- saignement après une intervention chirurgicale ;
- choc allergique ;
- gonflement d'une région du corps causé par une réaction allergique.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration**

décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir plus d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Roteas

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur chaque plaquette ou sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Roteas

- La substance active est l'edoxaban (sous forme de tosilate).

Roteas 15 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 15 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate).

Roteas 30 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 30 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate).

Roteas 60 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 60 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate).

- Les autres composants sont :

Roteas 15 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé : mannitol (E421), amidon prégélatinisé, crospovidone (E1202), hydroxypropylcellulose (E463), stéarate de magnésium (E470b).

Pelliculage : hypromellose (E464), macrogol (8000), dioxyde de titane (E171), talc (E553b), cire de carnauba, oxide de fer rouge (E172), oxide de fer jaune (E172).

Roteas 30 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé : mannitol (E421), amidon prégélatinisé, crospovidone (E1202), hydroxypropylcellulose (E463), stéarate de magnésium (E470b).

Pelliculage : hypromellose (E464), macrogol (8000), dioxyde de titane (E171), talc (E553b), cire de carnauba, oxide de fer rouge (E172).

Roteas 60 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé : mannitol (E421), amidon prégélatinisé, crospovidone (E1202), hydroxypropylcellulose (E463), stéarate de magnésium (E470b).

Pelliculage : hypromellose (E464), macrogol (8000), dioxyde de titane (E171), talc (E553b), cire de carnauba, oxide de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Roteas et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Roteas 15 mg sont ronds (diamètre 6,7 mm), de couleur orange, et portent la mention « DSC L15 » gravée sur une face.

Ils sont présentés sous plaquettes en boîtes de 10 comprimés pelliculés ou sous plaquettes prédécoupées pour délivrance à l'unité en boîtes de 10 x 1 comprimé pelliculé.

Les comprimés pelliculés de Roteas 30 mg sont ronds (diamètre 8,5 mm), de couleur rose, et portent la mention « DSC L30 » gravée sur une face.

Ils sont présentés sous plaquettes en boîtes de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés ou sous plaquettes prédécoupées pour délivrance à l'unité en boîtes de 10 x 1, 50 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé ou en flacons de 90 comprimés pelliculés.

Les comprimés pelliculés de Roteas 60 mg sont ronds (diamètre 10,5 mm), de couleur jaune, et portent la mention « DSC L60 » gravée sur une face.

Ils sont présentés sous plaquettes en boîtes de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés ou sous plaquettes prédécoupées pour délivrance à l'unité en boîtes de 10 x 1, 50 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé ou en flacons de 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Allemagne

Fabricant

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.