

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Roteas 15 mg compresse rivestite con film  
Roteas 30 mg compresse rivestite con film  
Roteas 60 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Roteas 15 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 15 mg contiene 15 mg di edoxaban (come tosilato).

### Roteas 30 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 30 mg contiene 30 mg di edoxaban (come tosilato).

### Roteas 60 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 60 mg contiene 60 mg di edoxaban (come tosilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

### Roteas 15 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film rotonde, di colore arancione (6,7 mm di diametro), con impresso "DSC L15".

### Roteas 30 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film rotonde, di colore rosa (8,5 mm di diametro), con impresso "DSC L30".

### Roteas 60 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film rotonde, di colore giallo (10,5 mm di diametro), con impresso "DSC L60".

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Roteas è indicato nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA).

Roteas è indicato nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti (vedere paragrafo 4.4 per i pazienti con EP emodinamicamente instabili).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### *Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica*

La dose raccomandata è 60 mg di edoxaban una volta al giorno.

Nei pazienti affetti da FANV la terapia con edoxaban deve essere continuata a lungo termine.

#### *Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (TEV)*

La dose raccomandata è 60 mg di edoxaban una volta al giorno, dopo l'uso iniziale di un anticoagulante per via parenterale per almeno 5 giorni (vedere paragrafo 5.1). Edoxaban e l'anticoagulante iniziale per via parenterale non devono essere somministrati contemporaneamente. La durata della terapia per il trattamento di TVP ed EP (tromboembolia venosa (TEV)) e per la prevenzione delle recidive di TEV deve essere personalizzata dopo una attenta valutazione dei benefici del trattamento rispetto al rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento di breve durata (almeno 3 mesi) si deve basare su fattori di rischio transitori (come ad esempio recente intervento chirurgico, trauma, immobilizzazione), mentre una durata prolungata si deve basare su fattori di rischio permanenti o TVP o EP idiopatica.

Per la FANV e la TEV la dose raccomandata è 30 mg di edoxaban una volta al giorno, nei pazienti con uno o più dei fattori clinici seguenti:

- compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina (CrCl) 15-50 mL/min)
- basso peso corporeo  $\leq 60$  kg
- co-somministrazione dei seguenti inibitori della glicoproteina P (P-gp): ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo.

**Tabella 1: Riassunto della posologia nella FANV e nella TEV (TVP ed EP)**

| Guida riassuntiva per la somministrazione   |   |                                       |
|---|---|---------------------------------------|
| Dose raccomandata   |   | 60 mg di edoxaban una volta al giorno |
| Raccomandazione sulla dose per i pazienti con uno o più dei fattori clinici seguenti: |   |                                       |
| Compromissione renale   | Moderata o severa (CrCl 15-50 mL/min)                 | 30 mg di edoxaban una volta al giorno |
| Basso peso corporeo   | $\leq 60$ kg  |                                       |
| Inibitori della P-gp  | Ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo |                                       |

#### *Dose dimenticata*

In caso di dimenticanza di una dose di edoxaban, il paziente deve assumere la dose immediatamente e continuare il giorno seguente con lo schema di assunzione raccomandato una volta al giorno. Il paziente non deve prendere nello stesso giorno una dose doppia di quella prescritta per compensare la dimenticanza della dose.

#### *Passaggio da o ad altra terapia*

Una terapia anticoagulante continuata è importante nei pazienti con FANV e TEV. Possono esserci situazioni che giustificano un cambiamento della terapia anticoagulante (Tabella 2).

**Tabella 2: Passaggio da o ad altra terapia anticoagulante nella FANV e nella TEV (TVP ed EP)**

| <b>Passaggio alla terapia con edoxaban</b>  |          |   |
|---|----------|---|
| <b>Da</b>   | <b>A</b> | <b>Raccomandazione</b>  |
| Antagonista della vitamina K (AVK)  | Edoxaban | Interrompere l'AVK e iniziare l'assunzione di edoxaban quando il rapporto internazionale normalizzato (INR) è $\leq 2,5$ .  |
| Anticoagulanti orali diversi da AVK <ul style="list-style-type: none"> <li>• dabigatran</li> <li>• rivaroxaban</li> <li>• apixaban</li> </ul> | Edoxaban | Interrompere dabigatran, rivaroxaban o apixaban e iniziare ad assumere edoxaban all'ora in cui sarebbe prevista la dose successiva dell'anticoagulante orale (vedere paragrafo 5.1).  |
| Anticoagulanti parenterali  | Edoxaban | Questi medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente.<br>Anticoagulanti per via sottocutanea (ad es.: eparina a basso peso molecolare (LMWH), fondaparinux):<br>Interrompere l'anticoagulante per via sottocutanea e iniziare ad assumere edoxaban nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di anticoagulante per via sottocutanea. |
|   |          | Eparina non frazionata per via endovenosa (UFH):<br>Interrompere l'infusione e iniziare edoxaban 4 ore dopo.  |

| Passaggio da edoxaban ad altra terapia |                                     |  |
|--|-------------------------------------|--|
| Da                                     | A                                   | Raccomandazione  |
| Edoxaban                               | AVK                                 | <p>Durante il passaggio da edoxaban agli AVK esiste la possibilità di un effetto anticoagulante inadeguato. Durante il passaggio a un anticoagulante alternativo deve essere assicurata un'anticoagulazione adeguata.</p> <p><i>Opzione orale:</i> per i pazienti attualmente trattati con una dose da 60 mg, somministrare una dose di edoxaban da 30 mg una volta al giorno, insieme a una dose adeguata di AVK.</p> <p>Per i pazienti attualmente trattati con una dose da 30 mg (per uno o più dei fattori clinici seguenti: compromissione renale da moderata a severa (CrCl 15-50 mL/min), basso peso corporeo o uso di alcuni inibitori della P-gp), somministrare una dose di edoxaban da 15 mg una volta al giorno, insieme a una dose adeguata di AVK.</p> <p>I pazienti non devono assumere una dose di carico di AVK al fine di raggiungere rapidamente un INR stabile compreso tra 2 e 3. Si raccomanda di tenere conto della dose di mantenimento di AVK e dell'eventuale precedente trattamento dei pazienti con un AVK, oppure di usare un valido algoritmo di trattamento per l'AVK basato sull'INR, in conformità alla pratica locale.</p> <p>Una volta conseguito un <math>\text{INR} \geq 2,0</math>, si deve interrompere l'assunzione di edoxaban. La maggior parte dei pazienti (85%) dovrebbe essere in grado di raggiungere un <math>\text{INR} \geq 2,0</math> entro 14 giorni di co-somministrazione di edoxaban e AVK. Dopo 14 giorni si raccomanda di interrompere edoxaban e di continuare l'aumento graduale della dose di AVK al fine di conseguire un INR compreso tra 2 e 3.</p> <p>Durante i primi 14 giorni di terapia concomitante, si raccomanda di misurare l'INR almeno tre volte subito prima di assumere la dose giornaliera di edoxaban, al fine di ridurre al minimo l'influenza di edoxaban sulle misurazioni dell'INR. La co-somministrazione di edoxaban e AVK può aumentare l'INR post-somministrazione di edoxaban fino al 46%.</p> <p><i>Opzione parenterale:</i> interrompere l'assunzione di edoxaban e somministrare un anticoagulante parenterale e un AVK al momento della successiva dose di edoxaban prevista. Una volta conseguito un INR stabile <math>\geq 2,0</math>, interrompere l'anticoagulante parenterale e continuare con l'AVK.</p> |
| Edoxaban                               | Anticoagulanti orali diversi da AVK | Interrompere l'assunzione di edoxaban e iniziare l'anticoagulante non-AVK nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di edoxaban.  |

| Passaggio da edoxaban ad altra terapia |                            |   |
|--|----------------------------|---|
| Da                                     | A                          | Raccomandazione   |
| Edoxaban                               | Anticoagulanti parenterali | Questi medicinali non devono essere somministrati contemporaneamente. Interrompere l'assunzione di edoxaban e iniziare l'anticoagulante parenterale nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di edoxaban. |

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione anziana*

Non è richiesta una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

La funzione renale deve essere valutata in tutti i pazienti calcolando la CrCl, prima di iniziare il trattamento con edoxaban, al fine di escludere i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (CrCl < 15 mL/min), di utilizzare la dose corretta di edoxaban nei pazienti con CrCl 15-50 mL/min (30 mg una volta al giorno) e nei pazienti con CrCl > 50 mL/min (60 mg una volta al giorno) e per decidere l'impiego di edoxaban nei pazienti con aumentata CrCl (vedere paragrafo 4.4).

La funzione renale deve essere valutata inoltre quando se ne sospetta un'alterazione durante il trattamento (ad es. ipovolemia, disidratazione e in caso di co-somministrazione di alcuni medicinali).

Il metodo utilizzato per stimare la funzione renale (CrCl in mL/min) durante lo sviluppo clinico di edoxaban è stato il metodo di Cockcroft-Gault. La formula è la seguente:

- per la creatinina in  $\mu\text{mol/L}$ :

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{età [anni]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ se donna})}{\text{creatinina sierica } [\mu\text{mol/L}]}$$

- per la creatinina in mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{età [anni]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ se donna})}{72 \times \text{creatinina sierica [mg/dL]}}$$

Questo metodo è raccomandato quando si valuta la CrCl dei pazienti prima e durante il trattamento con edoxaban.

Nei pazienti con compromissione renale lieve (CrCl > 50-80 mL/min), la dose raccomandata è 60 mg di edoxaban una volta al giorno.

Nei pazienti con compromissione renale moderata o severa (CrCl 15-50 mL/min), la dose raccomandata è 30 mg di edoxaban una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (End Stage Renal Disease, ESRD) (CrCl < 15 mL/min) o in dialisi, l'uso di edoxaban non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Edoxaban è controindicato in pazienti con patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con compromissione epatica severa, l'uso di edoxaban non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, la dose raccomandata è 60 mg di edoxaban una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2). Edoxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con elevati livelli di enzimi epatici (alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) > 2 volte il limite superiore della norma (ULN)) o bilirubina totale  $\geq$  1,5 volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, edoxaban deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Prima di iniziare il trattamento con edoxaban devono essere eseguiti i test di funzionalità epatica.

#### *Peso corporeo*

Per i pazienti con peso corporeo  $\leq$  60 kg, la dose raccomandata è 30 mg di edoxaban una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

#### *Sesso*

Non è richiesta una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Co-somministrazione di Roteas con inibitori della glicoproteina P (P-gp)*

Nei pazienti che assumono Roteas in concomitanza con i seguenti inibitori della P-gp: ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo, la dose raccomandata è 30 mg di Roteas una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Non è richiesta una riduzione della dose in caso di co-somministrazione di amiodarone, chinidina o verapamil (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di Roteas con altri inibitori della P-gp, inclusi gli inibitori delle proteasi dell'HIV, non è stato studiato.

#### *Pazienti sottoposti a cardioversione*

Il trattamento con Roteas può essere iniziato o continuato in pazienti che possono richiedere cardioversione. Per la cardioversione guidata da ecocardiogramma transesofageo (TEE) in pazienti non trattati in precedenza con anticoagulanti, il trattamento con Roteas deve iniziare almeno **2 ore** prima della cardioversione al fine di assicurare un'adeguata anticoagulazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). La cardioversione deve essere eseguita entro e non oltre 12 ore dalla dose di Roteas il giorno della procedura.

**Per tutti i pazienti sottoposti a cardioversione:** prima della cardioversione, si deve ottenere la conferma che il paziente abbia assunto Roteas secondo le prescrizioni. Le decisioni in merito all'inizio e alla durata del trattamento devono seguire le linee guida consolidate per il trattamento anticoagulante nei pazienti sottoposti a cardioversione.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di edoxaban non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti dalla nascita ai 18 anni di età con evento di TEV (EP e/o TVP) confermato perché l'efficacia non è stata stabilita. I dati al momento disponibili in pazienti con TEV sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Edoxaban può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti che non sono in grado di ingerire le compresse intere, le compresse di Roteas possono essere frantumate e miscelate con acqua o purea di mele e somministrate immediatamente per via orale (vedere paragrafo 5.2).

In alternativa, le compresse di Roteas possono essere frantumate e sospese in una piccola quantità di acqua e somministrate immediatamente attraverso un sondino nasogastrico o gastrico, che successivamente deve essere lavato con acqua (vedere paragrafo 5.2). Le compresse di Roteas frantumate sono stabili in acqua e purea di mele per un massimo di 4 ore.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sanguinamento clinicamente significativo in atto.

Malattia epatica associata a coagulopatia ed a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante.

Lesioni o condizioni tali da costituire un rischio significativo di sanguinamento maggiore. Queste possono includere ulcerazione gastrointestinale recente o in corso, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, recente traumatismo cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o disfunzioni vascolari maggiori a livello intraspinale o intracerebrale.

Ipertensione severa non controllata.

Trattamento concomitante con altri anticoagulanti, come le eparine non frazionate, le eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), i derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), gli anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, rivaroxaban, apixaban, ecc.), tranne nel caso specifico di cambiamento di terapia anticoagulante orale (vedere paragrafo 4.2) o quando le eparine non frazionate siano somministrate a dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale, venoso o arterioso (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Edoxaban 15 mg non è indicato in monoterapia perché può avere una ridotta efficacia. È indicato unicamente per il passaggio da edoxaban 30 mg (pazienti con uno o più fattori clinici che determinano un aumento dell'esposizione; vedere Tabella 1) ad AVK, insieme a una dose adeguata di AVK (vedere Tabella 2, paragrafo 4.2).

#### Rischio emorragico

Edoxaban aumenta il rischio di sanguinamento e può causare sanguinamento grave, potenzialmente fatale. Come per altri anticoagulanti, si raccomanda cautela nell'utilizzo di edoxaban in pazienti con aumentato rischio di emorragia. La somministrazione di edoxaban dev'essere sospesa in caso di emorragia severa (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Negli studi clinici i sanguinamenti delle mucose (ad es. epistassi, sanguinamenti gastrointestinali e genito-urinari) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con edoxaban, rispetto al trattamento con AVK. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se ritenuto opportuno, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti.

Diverse sottopopolazioni di pazienti, descritte di seguito in dettaglio, presentano un rischio emorragico aumentato. Tali pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per la comparsa di segni e sintomi di complicanze emorragiche e anemia dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Una riduzione dell'emoglobina o della pressione arteriosa di origine sconosciuta deve indurre a ricercare un focolaio emorragico.

L'effetto anticoagulante di edoxaban non può essere monitorato in modo affidabile con i test di laboratorio standard.

Non è disponibile un agente specifico per l'inversione dell'effetto anticoagulante di edoxaban (vedere paragrafo 4.9).



L'emodialisi non contribuisce in misura significativa alla clearance di edoxaban (vedere paragrafo 5.2).

### Anziani

La co-somministrazione di edoxaban con acido acetilsalicilico (ASA) in pazienti anziani richiede cautela, a causa di un rischio di emorragia potenzialmente più elevato in questa popolazione (vedere paragrafo 4.5).

### Compromissione renale

Nei soggetti con compromissione renale lieve ( $\text{CrCl} > 50\text{-}80 \text{ mL/min}$ ), moderata ( $\text{CrCl} 30\text{-}50 \text{ mL/min}$ ) e severa ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ , ma non sottoposti a dialisi), l'area sotto la curva (AUC) plasmatica risultava aumentata rispettivamente del 32%, 74% e 72%, in rapporto ai soggetti con funzionalità renale nella norma (vedere paragrafo 4.2 per la riduzione della dose).

Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale o in dialisi, l'uso di Roteas non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### *Funzione renale nella FANV*

Una tendenza verso una riduzione dell'efficacia a fronte di un aumento della  $\text{CrCl}$  è stata osservata con edoxaban, rispetto a warfarin ben gestito (vedere paragrafo 5.1 per ENGAGE AF-TIMI 48 e per ulteriori dati da E314 ed ETNA-AF).

Nei pazienti con FANV ed elevata  $\text{CrCl}$  edoxaban deve essere usato solo dopo un'attenta valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico individuale.

Valutazione della funzione renale: la  $\text{CrCl}$  deve essere monitorata all'inizio del trattamento in tutti i pazienti e successivamente quando clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

### Compromissione epatica

Edoxaban non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Edoxaban deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con elevati livelli di enzimi epatici ( $\text{ALT/AST} > 2$  volte l'ULN) o bilirubina totale  $\geq 1,5$  volte l'ULN sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, edoxaban deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Prima di iniziare il trattamento con edoxaban devono essere eseguiti i test di funzionalità epatica.

Si raccomanda il monitoraggio periodico della funzionalità epatica nei pazienti in trattamento con edoxaban per oltre un anno.

### Interruzione per intervento chirurgico e altri interventi

Se l'anticoagulazione deve essere interrotta per ridurre il rischio di sanguinamento in corso di interventi chirurgici o altre procedure, edoxaban deve essere sospeso non appena possibile e preferibilmente almeno 24 ore prima dell'intervento.

Nel decidere l'eventualità di rimandare una procedura fino a 24 ore dopo l'ultima dose di edoxaban, deve essere valutato l'aumentato rischio emorragico in rapporto all'urgenza dell'intervento. Il trattamento con edoxaban deve essere ripreso dopo l'intervento chirurgico o altra procedura non appena sia stata raggiunta un'emostasi adeguata, tenendo presente che il tempo richiesto per l'insorgenza dell'effetto terapeutico anticoagulante di edoxaban è 1 - 2 ore. Se durante o dopo l'intervento chirurgico non possono essere assunti medicinali orali, si deve considerare la

somministrazione di un anticoagulante parenterale e poi passare a edoxaban per via orale una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

#### Interazione con altri medicinali che influiscono sull'emostasi

La co-somministrazione di medicinali che influiscono sull'emostasi può aumentare il rischio di sanguinamento. Questi comprendono ASA, inibitori del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>, altri agenti antitrombotici, terapia fibrinolitica, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) e uso cronico di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (vedere paragrafo 4.5).

#### Protesi valvolari cardiache e stenosi mitralica da moderata a severa

Edoxaban non è stato studiato in pazienti con valvole cardiache meccaniche, in pazienti durante i 3 mesi successivi all'impianto di una bioprotesi valvolare cardiaca, con o senza fibrillazione atriale, o in pazienti con stenosi mitralica da moderata a severa. Pertanto, l'uso di edoxaban non è raccomandato in questi pazienti.

#### Pazienti con EP emodinamicamente instabili o pazienti che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare

Edoxaban non è raccomandato in alternativa all'eparina non frazionata in pazienti con embolia polmonare emodinamicamente instabili o che possono essere sottoposti a trombolisi o embolectomia polmonare, poiché la sicurezza e l'efficacia di edoxaban non sono state stabilite in tali situazioni cliniche.

#### Pazienti con neoplasie attive

L'efficacia e la sicurezza di edoxaban nel trattamento e/o nella prevenzione della TEV nei pazienti con neoplasie attive non sono state stabilite.

#### Pazienti con sindrome antifosfolipidica

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), tra cui edoxaban, non sono raccomandati nei pazienti con storia pregressa di trombosi ai quali è diagnosticata la sindrome antifosfolipidica. In particolare, per pazienti triplo-positivi (per anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), il trattamento con DOAC potrebbe essere associato a una maggiore incidenza di eventi trombotici ricorrenti rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K.

#### Parametri di laboratorio relativi alla coagulazione

Anche se il trattamento con edoxaban non richiede il monitoraggio di routine, l'effetto anticoagulante può essere stimato mediante un dosaggio quantitativo calibrato dell'anti-fattore Xa (anti-FXa), che può essere d'aiuto nel prendere una decisione clinica in situazioni particolari, come nei casi di sovradosaggio e di chirurgia d'urgenza (vedere anche paragrafo 5.2).

Edoxaban prolunga i test di coagulazione standard, quali tempo di protrombina (PT), l'INR e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), in conseguenza dell'inibizione del fattore Xa (FXa). Tuttavia, le modifiche osservate in questi test di coagulazione, alle dosi terapeutiche previste, sono minime, soggette ad un alto grado di variabilità e non sono utili per il monitoraggio dell'effetto anticoagulante di edoxaban.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Edoxaban viene assorbito prevalentemente nella parte superiore del tratto gastrointestinale. Pertanto, i medicinali o le condizioni patologiche che aumentano lo svuotamento gastrico e la motilità intestinale possono ridurre la dissoluzione e l'assorbimento di edoxaban.

## Inibitori della P-gp

Edoxaban è un substrato del trasportatore di efflusso P-gp. Negli studi di farmacocinetica, la co-somministrazione di edoxaban con gli inibitori della P-gp ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo, chinidina o verapamil ha prodotto un aumento delle concentrazioni plasmatiche di edoxaban. La co-somministrazione di edoxaban con ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo richiede una riduzione della dose a 30 mg una volta al giorno. La co-somministrazione di edoxaban con chinidina, verapamil o amiodarone non richiede una riduzione della dose sulla base dei dati clinici (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di edoxaban con altri inibitori della P-gp, inclusi gli inibitori delle proteasi del virus dell'immunodeficienza umana (HIV), non è stato studiato.

Durante la co-somministrazione con i seguenti inibitori della P-gp, edoxaban deve essere somministrato alla dose di 30 mg una volta al giorno:

- *Ciclosporina*: la co-somministrazione di una dose singola di ciclosporina da 500 mg con una dose singola di edoxaban da 60 mg ha aumentato l'AUC e la concentrazione sierica massima ( $C_{max}$ ) di edoxaban rispettivamente del 73% e del 74%.
- *Dronedarone*: dronedarone 400 mg due volte al giorno per 7 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il giorno 5, ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  di edoxaban rispettivamente dell'85% e del 46%.
- *Eritromicina*: eritromicina 500 mg quattro volte al giorno per 8 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il giorno 7, ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  di edoxaban rispettivamente dell'85% e del 68%.
- *Ketoconazolo*: ketoconazolo 400 mg una volta al giorno per 7 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il giorno 4, ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  di edoxaban rispettivamente dell'87% e dell'89%.

Durante la co-somministrazione con i seguenti inibitori della P-gp, edoxaban è raccomandato alla dose di 60 mg una volta al giorno:

- *Chinidina*: chinidina 300 mg una volta al giorno i giorni 1 e 4 e tre volte al giorno i giorni 2 e 3, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il giorno 3, ha aumentato l'AUC di edoxaban nelle 24 ore del 77% e la  $C_{max}$  dell'85%.
- *Verapamil*: verapamil 240 mg una volta al giorno per 11 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il giorno 10, ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  di edoxaban di circa il 53%.
- *Amiodarone*: la co-somministrazione di amiodarone 400 mg una volta al giorno con edoxaban 60 mg una volta al giorno ha aumentato l'AUC del 40% e la  $C_{max}$  del 66%. Questo risultato non è stato considerato clinicamente significativo. Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 condotto nella FANV, l'efficacia e la sicurezza sono risultate simili per i soggetti con o senza uso concomitante di amiodarone.
- *Claritromicina*: claritromicina (500 mg due volte al giorno) per 10 giorni, con una singola dose concomitante di edoxaban 60 mg il 9° giorno, ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  di edoxaban di circa il 53% e il 27%, rispettivamente.

## Induttori della P-gp

La co-somministrazione di edoxaban e dell'induttore della P-gp rifampicina ha determinato riduzione dell'AUC media e dell'emivita di edoxaban, con possibile riduzione dei suoi effetti farmacodinamici. La co-somministrazione di edoxaban e altri induttori della P-gp (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o iperico) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di edoxaban. Edoxaban deve essere usato con cautela in caso di co-somministrazione di induttori della P-gp.

## Substrati della P-gp

### *Digossina*

Edoxaban 60 mg una volta al giorno nei Giorni da 1 a 14, con co-somministrazione di dosi giornaliere ripetute di digossina 0,25 mg due volte al giorno (Giorni 8 e 9) e 0,25 mg una volta al giorno (Giorni da 10 a 14), ha aumentato la  $C_{max}$  di edoxaban del 17%, senza effetti significativi sull'AUC o sulla clearance renale allo stato stazionario. Quando sono stati esaminati gli effetti di edoxaban anche sulla farmacocinetica di digossina, la  $C_{max}$  della digossina è risultata aumentata di circa il 28% e l'AUC del 7%. Questo dato non è stato considerato clinicamente rilevante. Non è necessaria una modifica della dose quando edoxaban è somministrato con digossina.

## Anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici, FANS e SSRI/SNRI

### *Anticoagulanti*

La co-somministrazione di edoxaban con altri anticoagulanti è controindicata a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.3).

### *ASA*

La co-somministrazione di ASA (100 mg o 325 mg) ed edoxaban ha aumentato il tempo di sanguinamento rispetto alla somministrazione di ciascun medicinale da solo. La co-somministrazione di ASA ad alte dosi (325 mg) ha aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC di edoxaban allo stato stazionario rispettivamente del 35% e 32%. La co-somministrazione cronica di ASA ad alte dosi (325 mg) con edoxaban non è raccomandata. La co-somministrazione di dosi di ASA superiori a 100 mg deve avvenire esclusivamente sotto supervisione medica.

Negli studi clinici, la co-somministrazione di ASA a basse dosi ( $\leq 100$  mg/die), altri agenti antiaggreganti e tienopiridine era consentita e ha determinato un aumento di sanguinamento maggiore di due volte rispetto all'assenza di co-somministrazione, sebbene in misura simile nei gruppi edoxaban e warfarin (vedere paragrafo 4.4). La co-somministrazione di ASA a basse dosi ( $\leq 100$  mg) non ha influito sul picco di esposizione o sull'esposizione totale di edoxaban, dopo dose singola o allo stato stazionario.

Edoxaban può essere somministrato in concomitanza con ASA a basse dosi ( $\leq 100$  mg/die).

### *Inibitori dell'aggregazione piastrinica*

Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48, la co-somministrazione di tienopiridine (ad es. clopidogrel) in monoterapia era consentita e ha determinato un aumento clinicamente rilevante del sanguinamento, sebbene con un minore rischio di sanguinamento per edoxaban rispetto a warfarin (vedere paragrafo 4.4).

L'esperienza sull'uso di edoxaban con duplice terapia antiaggregante o agenti fibrinolitici è molto limitata.

### *FANS*

La co-somministrazione di naprossene ed edoxaban ha aumentato il tempo di sanguinamento rispetto alla somministrazione di ciascuno dei due medicinali da solo. Naprossene non ha avuto alcun effetto sulla  $C_{max}$  e sull'AUC di edoxaban. Negli studi clinici la co-somministrazione di FANS ha determinato un aumento del sanguinamento clinicamente rilevante. L'uso cronico di FANS con edoxaban non è raccomandato.

### *SSRI/SNRI*

Come con altri anticoagulanti, è possibile che i pazienti siano esposti a un maggiore rischio di sanguinamento in caso di co-somministrazione con SSRI o SNRI a causa del loro effetto sulle piastrine (vedere paragrafo 4.4).

## Effetto di edoxaban su altri medicinali

Edoxaban ha aumentato del 28% la  $C_{\max}$  di digossina somministrata in concomitanza, senza tuttavia influire sull'AUC. Edoxaban non ha avuto alcun effetto sulla  $C_{\max}$  e sull'AUC di chinidina.

Edoxaban ha ridotto la  $C_{\max}$  e l'AUC di verapamil somministrato in concomitanza, rispettivamente del 14% e del 16%.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con edoxaban.

### Gravidanza

La sicurezza e l'efficacia di edoxaban nelle donne in gravidanza non sono state stabilite. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Per la potenziale tossicità riproduttiva, il rischio emorragico intrinseco e l'evidenza che edoxaban attraversa la placenta, Roteas è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

### Allattamento

La sicurezza e l'efficacia di edoxaban nelle donne che allattano non sono state stabilite. I dati ricavati dagli animali indicano che edoxaban è escreto nel latte materno. Pertanto, Roteas è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia.

### Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con edoxaban per determinare gli effetti sulla fertilità in uomini e donne. In uno studio di fertilità maschile e femminile condotto nel ratto non sono stati osservati effetti (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Roteas non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di edoxaban si basa su due studi di fase 3 (21 105 pazienti con FANV e 8 292 pazienti con TEV (TVP ed EP)) e sull'esperienza post-autorizzazione.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate in associazione al trattamento con edoxaban sono epistassi (7,7%), ematuria (6,9%) e anemia (5,3%).

Il sanguinamento può verificarsi in qualsiasi sede e può essere di grado severo e addirittura fatale (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 fornisce l'elenco delle reazioni avverse osservate nei due studi registrativi di fase 3, nei pazienti con TEV e FANV, combinati per entrambe le indicazioni, e delle reazioni avverse al farmaco identificate nel contesto post-marketing. Le reazioni avverse sono riportate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e frequenza, utilizzando la convenzione seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\,000$ ,

<1/1 000), molto raro (<1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 3: Elenco delle reazioni avverse per FANV e TEV**

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>              | <b>Frequenza</b> |
|--|------------------|
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>            |                  |
| Anemia   | Comune           |
| Trombocitopenia  | Non comune       |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                  |                  |
| Ipersensibilità  | Non comune       |
| Reazione anafilattica                                    | Raro             |
| Edema allergico  | Raro             |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                     |                  |
| Capogiro   | Comune           |
| Cefalea  | Comune           |
| Emorragia intracranica                                   | Non comune       |
| Emorragia subaracnoidea                                  | Raro             |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                             |                  |
| Emorragia della congiuntiva/sclera                       | Non comune       |
| Emorragia intraoculare                                   | Non comune       |
| <b>Patologie cardiache</b>                               |                  |
| Emorragia pericardica                                    | Raro             |
| <b>Patologie vascolari</b>                               |                  |
| Altra emorragia  | Non comune       |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> |                  |
| Epistassi  | Comune           |
| Emottisi   | Non comune       |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                       |                  |
| Dolore addominale  | Comune           |
| Emorragia del tratto gastrointestinale inferiore         | Comune           |
| Emorragia del tratto gastrointestinale superiore         | Comune           |
| Emorragia orale/della faringe                            | Comune           |
| Nausea   | Comune           |
| Emorragia retroperitoneale                               | Raro             |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                            |                  |
| Bilirubina ematica aumentata                             | Comune           |
| Gamma-glutamilttransferasi aumentata                     | Comune           |
| Fosfatasi alcalina ematica aumentata                     | Non comune       |
| Transaminasi aumentate                                   | Non comune       |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>   |                  |
| Emorragia del tessuto molle cutaneo                      | Comune           |
| Eruzione cutanea   | Comune           |

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>                                   | <b>Frequenza</b> |
|---|------------------|
| Prurito   | Comune           |
| Orticaria   | Non comune       |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>      |                  |
| Emorragia intramuscolare (senza sindrome compartimentale)                     | Raro             |
| Emorragia intra-articolare  | Raro             |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |                  |
| Ematuria macroscopica/Emorragia uretrale                                      | Comune           |
| Nefropatia da anticoagulanti  | Non nota         |
| <b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>                  |                  |
| Emorragia vaginale <sup>1</sup>   | Comune           |
| <b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                  |
| Emorragia in sede di puntura  | Comune           |
| <b>Esami diagnostici</b>  |                  |
| Prova di funzionalità epatica anormale  | Comune           |
| <b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>               |                  |
| Emorragia in sede di intervento   | Non comune       |
| Emorragia subdurale   | Raro             |
| Emorragia procedurale   | Raro             |

<sup>1</sup> Le frequenze di segnalazione si basano sulla popolazione femminile negli studi clinici. Emorragie vaginali sono state segnalate con frequenza comune nelle donne di età inferiore a 50 anni, mentre la frequenza è stata non comune nelle donne di età superiore a 50 anni.

#### Descrizione di particolari reazioni avverse

##### *Anemia emorragica*

A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di edoxaban può essere associato a un aumento del rischio di emorragie occulte o conclamate in qualsiasi tessuto od organo, che possono indurre anemia post-emorragica. Segni, sintomi e severità (compreso l'esito fatale) variano a seconda della sede e del grado o dell'entità dell'emorragia e/o dell'anemia (vedere paragrafo 4.9). Negli studi clinici i sanguinamenti delle mucose (ad es. epistassi, sanguinamenti gastrointestinali e genito-urinari) e l'anemia sono stati segnalati più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con edoxaban, in confronto al trattamento con AVK. Perciò, oltre ad un'adeguata sorveglianza clinica, può essere importante, se ritenuto opportuno, effettuare dei controlli di laboratorio su emoglobina/ematocrito per rilevare dei sanguinamenti occulti. Il rischio emorragico può essere aumentato in determinate categorie di pazienti, ad es. nei pazienti con severa ipertensione arteriosa non controllata e/o sottoposti a trattamenti concomitanti con effetti sull'emostasi (vedere paragrafo 4.4). Le mestruazioni possono essere di intensità e/o durata maggiore. Le complicanze emorragiche possono manifestarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiori di origine sconosciuta, dispnea e shock di origine non nota.

Con edoxaban sono state segnalate le note complicanze delle emorragie severe, come la sindrome compartimentale e l'insufficienza renale dovuta a ipoperfusione o la nefropatia da anticoagulanti. Pertanto, nella valutazione delle condizioni dei pazienti in terapia anticoagulante occorre considerare l'eventualità di un'emorragia.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza di edoxaban è stata valutata in due studi di fase 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS ed ENNOBLE-ATE) condotti in pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età con TEV (286 pazienti, 145 pazienti trattati con edoxaban) e malattie cardiache a rischio di eventi trombotici

(167 pazienti, 109 pazienti trattati con edoxaban). Complessivamente, il profilo di sicurezza osservato nei bambini è stato simile a quello della popolazione di pazienti adulti (vedere Tabella 3). In totale, il 16,6% dei pazienti pediatrici trattati con edoxaban per TEV ha manifestato reazioni avverse.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio di edoxaban può provocare emorragia. L'esperienza di casi di sovradosaggio è molto limitata.

Non è disponibile alcun antidoto specifico che possa antagonizzare gli effetti farmacodinamici di edoxaban.

In caso di sovradosaggio di edoxaban può essere presa in considerazione la somministrazione tempestiva di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento. Questa raccomandazione si basa sul trattamento standard del sovradosaggio di medicinali e sui dati disponibili con agenti simili, poiché l'uso di carbone vegetale attivo per ridurre l'assorbimento di edoxaban non è stato specificamente studiato nel programma clinico di questo medicinale.

#### Gestione dell'emorragia

Qualora si verificasse una complicanza emorragica in un paziente trattato con edoxaban, la successiva somministrazione di edoxaban deve essere posticipata oppure il trattamento deve essere interrotto, a seconda dei casi. Edoxaban ha un'emivita compresa tra circa 10 e 14 ore (vedere paragrafo 5.2). La gestione del paziente deve essere personalizzata in base alla severità e alla sede dell'emorragia. Secondo necessità, può essere effettuato un trattamento sintomatico idoneo come la compressione meccanica (ad esempio in caso di epistassi severa), l'emostasi chirurgica con procedure di controllo dell'emorragia, il ripristino dei liquidi e il supporto emodinamico, la somministrazione di emoderivati (concentrati eritrocitari o plasma fresco congelato, a seconda dell'anemia o della coagulopatia associate) o di piastrine.

In caso di emorragia potenzialmente letale impossibile da controllare con misure quali trasfusione o emostasi, la somministrazione di concentrato di complesso protrombinico (PCC) a 4 fattori, alla dose di 50 UI/kg, si è dimostrata in grado di invertire gli effetti di edoxaban 30 minuti dopo il completamento dell'infusione.

Si può considerare anche la somministrazione di fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa). Tuttavia, l'esperienza clinica nell'uso di questo prodotto in soggetti trattati con edoxaban è limitata.

In base alla disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si deve considerare la possibilità di consultare un esperto di problemi della coagulazione.

Non si prevede che la protamina solfato e la vitamina K influiscano sull'attività anticoagulante di edoxaban.

Non vi è alcuna esperienza con agenti antifibrinolitici (acido tranexamico, acido aminocaproico) nei soggetti trattati con edoxaban. Non esistono né un razionale scientifico di un possibile beneficio né esperienze con gli emostatici sistemici (desmopressina, aprotinina) nei soggetti trattati con edoxaban. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che edoxaban sia dializzabile.



## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, inibitori diretti del fattore Xa, codice ATC: B01AF03

#### Meccanismo d'azione

Edoxaban è un inibitore diretto, altamente selettivo e reversibile dell'FXa, la serin proteasi situata nella via finale comune della cascata della coagulazione. Edoxaban inibisce l'FXa libero e l'attività della protrombinasi. L'inibizione dell'FXa nella cascata della coagulazione riduce la generazione di trombina, prolunga il tempo di coagulazione e riduce il rischio di formazione di trombi.

#### Effetti farmacodinamici

Edoxaban produce una rapida insorgenza degli effetti farmacodinamici entro 1-2 ore, che corrispondono al picco dell'esposizione ad edoxaban ( $C_{max}$ ). Gli effetti farmacodinamici misurati dal dosaggio dell'attività anti-FXa sono prevedibili e correlati alla dose e alla concentrazione di edoxaban. In conseguenza dell'inibizione dell'FXa, edoxaban prolunga anche il tempo di coagulazione in test quali PT e aPTT. Le alterazioni osservate in questi test di coagulazione sono previste alla dose terapeutica; tuttavia, si tratta di alterazioni lievi, soggette a un elevato grado di variabilità e non sono utili per il monitoraggio dell'effetto anticoagulante di edoxaban.

#### *Effetti dei marker della coagulazione in caso di passaggio dalla terapia con rivaroxaban, dabigatran o apixaban a edoxaban*

Negli studi di farmacologia clinica, soggetti sani hanno ricevuto rivaroxaban 20 mg una volta al giorno, dabigatran 150 mg due volte al giorno o apixaban 5 mg due volte al giorno, seguiti da una dose singola di edoxaban di 60 mg il giorno 4. È stato misurato l'effetto sul PT e su altri biomarker della coagulazione (ad es. anti-FXa, aPTT). Dopo il passaggio a edoxaban il giorno 4, il PT risultava equivalente a quello del giorno 3 di rivaroxaban e apixaban. Per dabigatran è stata osservata un'attività di aPTT più elevata dopo la somministrazione di edoxaban con precedente trattamento con dabigatran, rispetto a quella rilevata dopo il trattamento con edoxaban da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto all'effetto residuo del trattamento con dabigatran, tuttavia ciò non ha provocato un prolungamento del tempo di sanguinamento.

Sulla base dei dati sopra riportati, nel passaggio dal trattamento con questi anticoagulanti a edoxaban, la prima dose di edoxaban può essere somministrata nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva dell'anticoagulante precedente (vedere paragrafo 4.2).

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica*

Il programma clinico di edoxaban per la fibrillazione atriale è stato concepito per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di due diversi dosaggi di edoxaban, rispetto a warfarin, per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica in soggetti con FANV e a rischio moderato-alto di ictus ed eventi embolici sistemici (EES).

Nello studio registrativo ENGAGE AF-TIMI 48 (uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e double-dummy, a gruppi paralleli, event-driven), 21 105 soggetti con punteggio di insufficienza cardiaca congestizia, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, ictus (CHADS<sub>2</sub>) medio di 2,8 sono stati randomizzati al gruppo di trattamento con edoxaban 30 mg una volta al giorno, al gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg una volta al giorno o a warfarin. In entrambi i gruppi di trattamento con edoxaban la dose è stata dimezzata se i soggetti presentavano uno o più dei seguenti fattori clinici: compromissione renale moderata (CrCl 30-50 mL/min), basso peso corporeo ( $\leq 60$  kg) o co-somministrazione di inibitori specifici della P-gp (verapamil, chinidina, dronedarone).

L'endpoint primario di efficacia era il composito di ictus ed EES. Gli endpoint secondari di efficacia comprendevano: insieme di ictus, EES e mortalità cardiovascolare (CV); evento avverso cardiovascolare maggiore (MACE), ossia l'insieme di infarto del miocardio (IM) non fatale, ictus non fatale, EES non fatale e morte per causa CV o sanguinamento; insieme di ictus, EES e mortalità per tutte le cause.

L'esposizione mediana al medicinale di studio per i due gruppi di trattamento con edoxaban 60 mg e 30 mg è stata di 2,5 anni. Il follow-up mediano dello studio per i due gruppi di trattamento con edoxaban 60 mg e 30 mg è stato di 2,8 anni. L'esposizione mediana in anni-soggetto è stata pari a 15 471 e 15 840 rispettivamente per il gruppo di trattamento con 60 mg e con 30 mg; il follow-up mediano in anni-soggetto è stato pari a 19 191 e 19 216 rispettivamente per il gruppo di trattamento con 60 mg e con 30 mg.

Nel gruppo warfarin, la mediana del TTR (tempo nell'intervallo terapeutico, INR da 2,0 a 3,0) è stata del 68,4%.

L'analisi di efficacia principale era finalizzata a dimostrare la non-inferiorità di edoxaban, rispetto a warfarin, sul primo ictus o EES verificatosi durante il trattamento o entro 3 giorni dall'ultima dose assunta nella popolazione Intent-To-Treat modificata (mITT). Edoxaban 60 mg è risultato non-inferiore a warfarin per l'endpoint primario di efficacia di ictus o EES (il limite superiore dell'IC 97,5% dell'hazard ratio (HR) era al di sotto del margine di non-inferiorità prespecificato di 1,38) (Tabella 4).

**Tabella 4: Ictus ed EES nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 - mITT, in trattamento**

| <b>Endpoint primario</b>                     | <b>Edoxaban 60 mg<br/>(30 mg dose ridotta)<br/>(N = 7 012)</b> | <b>Warfarin<br/>(N = 7 012)</b> |
|--|--|---------------------------------|
| <b>Primo ictus/EES<sup>a</sup></b>           |  |                                 |
| n  | 182  | 232                             |
| Frequenza di eventi (%/a) <sup>b</sup>       | 1,18   | 1,50                            |
| HR (IC 97,5%)                                | 0,79 (0,63-0,99)   |                                 |
| Valore p per la non-inferiorità <sup>c</sup> | < 0,0001   |                                 |
| <b>Primo ictus ischemico</b>                 |  |                                 |
| n  | 135  | 144                             |
| Frequenza di eventi (%/a) <sup>b</sup>       | 0,87   | 0,93                            |
| HR (IC 95%)                                  | 0,94 (0,75-1,19)   |                                 |
| <b>Primo ictus emorragico</b>                |  |                                 |
| n  | 40   | 76                              |
| Frequenza di eventi (%/a) <sup>b</sup>       | 0,26   | 0,49                            |
| HR (IC 95%)                                  | 0,53 (0,36-0,78)   |                                 |
| <b>Primo EES</b>                             |  |                                 |
| n (%/a) <sup>a</sup>                         | 8 (0,05)   | 13 (0,08)                       |
| HR (IC 95%)                                  | 0,62 (0,26-1,50)   |                                 |

Sigle: HR = hazard ratio vs warfarin, IC = intervallo di confidenza, n = numero di eventi, mITT = Intent-To-Treat modificata, N = numero di soggetti nella popolazione mITT, EES = evento embolico sistemico, a = anno.

<sup>a</sup> Un soggetto può essere rappresentato su più righe.

<sup>b</sup> La frequenza di eventi (%/a) è calcolata come numero di eventi/esposizione in anni-soggetto.

<sup>c</sup> Il valore di p a due code si basa sul margine di non-inferiorità di 1,38.

Nel periodo di studio complessivo nella popolazione ITT (insieme di analisi per dimostrare la superiorità), ictus ed EES confermati come tali si sono verificati in 296 soggetti nel gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg (1,57% per anno) e 337 soggetti nel gruppo warfarin (1,80% per

anno). Rispetto ai soggetti trattati con warfarin, l'HR nel gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg è stato pari a 0,87 (IC 99%: 0,71-1,07,  $p = 0,08$  per la superiorità).

Nelle analisi dei sottogruppi, per i soggetti nel gruppo di trattamento con 60 mg in cui la dose era stata ridotta a 30 mg nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (per peso corporeo  $\leq 60$  kg, compromissione moderata della funzionalità renale o co-somministrazione di inibitori della P-gp), la frequenza di eventi è stata: 2,29% per anno per l'endpoint primario, rispetto alla frequenza di eventi del 2,66% per anno per i soggetti abbinati nel gruppo warfarin [HR (IC 95%): 0,86 (0,66-1,13)].

I risultati di efficacia per i principali sottogruppi prespecificati (con riduzione della dose, se richiesto), comprendenti età, peso corporeo, sesso, stato della funzionalità renale, precedente ictus o TIA, diabete e inibitori della P-gp, erano in generale coerenti con i risultati primari di efficacia per la popolazione complessiva studiata nella sperimentazione.

L'HR (edoxaban 60 mg vs warfarin) per l'endpoint primario nei centri con un tempo di INR nel range terapeutico (INR TTR) medio inferiore per warfarin è stato 0,73-0,80 per i 3 quartili più bassi (INR TTR da  $\leq 57,7\%$  a  $\leq 73,9\%$ ). È stato pari a 1,07 nei centri con il migliore controllo della terapia con warfarin (4°quartile con più del 73,9% dei valori di INR nel range terapeutico).

Vi è stata un'interazione statisticamente significativa tra l'effetto di edoxaban, rispetto a warfarin, sull'esito primario dello studio (ictus/EES) e la funzionalità renale (valore  $p$  0,0042; mITT, periodo di studio complessivo).

La Tabella 5 riporta ictus ischemici/EES per categoria di CrCl nei pazienti con FANV in ENGAGE AF-TIMI 48. In corrispondenza di un aumento della CrCl vi è una riduzione del tasso di eventi in entrambi i gruppi di trattamento.

**Tabella 5: Numero di ictus ischemici/EES per categoria di CrCl in ENGAGE AF-TIMI 48, set di analisi mITT, studio complessivo**

| Sottogruppo<br>CrCl<br>(mL/min) | Edoxaban 60 mg<br>N = 7 012 |                     |                                | Warfarin<br>N = 7 012 |                     |                                | HR (IC 95%)      |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------|------------------|
|                                 | n                           | Numero<br>di eventi | Tasso di<br>eventi<br>(%/anno) | n                     | Numero<br>di eventi | Tasso di<br>eventi<br>(%/anno) |                  |
| da $\geq 30$ a $\leq 50$        | 1 302                       | 63                  | 1,89                           | 1 305                 | 67                  | 2,05                           | 0,93 (0,66-1,31) |
| da $> 50$ a $\leq 70$           | 2 093                       | 85                  | 1,51                           | 2 106                 | 95                  | 1,70                           | 0,88 (0,66-1,18) |
| da $> 70$ a $\leq 90$           | 1 661                       | 45                  | 0,99                           | 1 703                 | 50                  | 1,08                           | 0,92 (0,61-1,37) |
| da $> 90$ a<br>$\leq 110$       | 927                         | 27                  | 1,08                           | 960                   | 26                  | 0,98                           | 1,10 (0,64-1,89) |
| da $> 110$ a<br>$\leq 130$      | 497                         | 14                  | 1,01                           | 469                   | 10                  | 0,78                           | 1,27 (0,57-2,85) |
| $> 130$                         | 462                         | 10                  | 0,78                           | 418                   | 3                   | 0,25                           | --*              |

Sigle: CrCl = clearance della creatinina; N = numero di soggetti nella popolazione mITT periodo di studio complessivo; mITT = Intent-to-Treat modificata; n = numero di pazienti nel sottogruppo; HR = hazard ratio vs warfarin; IC = intervallo di confidenza.

\*HR non calcolato se il numero di eventi è  $< 5$  in un gruppo di trattamento.

All'interno dei sottogruppi per funzionalità renale, i risultati per gli endpoint secondari di efficacia erano coerenti con quelli rilevati per l'endpoint primario.

I test di superiorità sono stati eseguiti nella popolazione ITT nel periodo complessivo dello studio. Ictus ed EES si sono verificati in un numero minore di soggetti nel gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg rispetto al gruppo warfarin (rispettivamente 1,57% e 1,80% per anno), con un HR di 0,87 (IC 99%: 0,71-1,07,  $p = 0,0807$  per la superiorità).

Con riferimento agli endpoint compositi prespecificati per il confronto fra il gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg e warfarin, l'HR (IC 99%) per ictus, EES e mortalità CV è stato 0,87 (0,76-0,99), per MACE 0,89 (0,78-1,00) e per ictus, EES e mortalità per tutte le cause 0,90 (0,80-1,01).

I risultati per la mortalità per tutte le cause (decessi confermati) nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 sono stati 769 (3,99% per anno) per i soggetti trattati con edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta), rispetto a 836 (4,35% per anno) per warfarin [HR (IC 95%): 0,91 (0,83-1,01)].

Mortalità per tutte le cause (decessi confermati) per sottogruppi di funzionalità renale (edoxaban vs warfarin): CrCl da 30 a  $\leq$  50 mL/min [HR (IC 95%): 0,81 (0,68-0,97)]; CrCl da  $>$  50 a  $<$  80 mL/min [HR (IC 95%): 0,87 (0,75-1,02)]; CrCl  $\geq$  80 mL/min [HR (IC 95%): 1,15 (0,95-1,40)].

Nel trattamento con edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta) la frequenza di mortalità cardiovascolare è risultata inferiore rispetto a warfarin [HR (IC 95%): 0,86 (0,77-0,97)].

Dati di efficacia confermati per la mortalità cardiovascolare per sottogruppi di funzionalità renale (edoxaban vs warfarin): CrCl da 30 a  $\leq$  50 mL/min [HR (IC 95%): 0,80 (0,65-0,99)]; CrCl da  $>$  50 a  $<$  80 mL/min [HR (IC 95%): 0,75 (0,62-0,90)]; CrCl  $\geq$  80 mL/min [HR (IC 95%): 1,16 (0,92-1,46)].

L'endpoint primario di sicurezza è stato il sanguinamento maggiore.

Vi è stata una significativa riduzione del rischio nel gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg rispetto al gruppo warfarin per quanto riguarda il sanguinamento maggiore (rispettivamente 2,75% e 3,43% per anno) [HR (IC 95%): 0,80 (0,71-0,91);  $p = 0,0009$ ], l'emorragia intracranica (rispettivamente 0,39% e 0,85% per anno) [HR (IC 95%): 0,47 (0,34-0,63);  $p < 0,0001$ ] e altri tipi di sanguinamento (Tabella 6).

Anche la riduzione di emorragie fatali è stata significativa per il gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg rispetto al gruppo warfarin (0,21% e 0,38%) [HR (IC 95%): 0,55 (0,36-0,84);  $p = 0,0059$  per la superiorità], soprattutto a causa della riduzione di emorragie intracraniche fatali [HR (IC 95%): 0,58 (0,35-0,95);  $p = 0,0312$ ].

**Tabella 6: Eventi di sanguinamento nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 – Analisi della sicurezza in trattamento**

|   | <b>Edoxaban 60 mg<br/>(30 mg dose ridotta)<br/>(N = 7 012)</b> | <b>Warfarin<br/>(N = 7 012)</b> |
|---|--|---------------------------------|
| <b>Sanguinamento maggiore</b>                         |  |                                 |
| n   | 418  | 524                             |
| Frequenza di eventi (%/a) <sup>a</sup>                | 2,75   | 3,43                            |
| HR (IC 95%)   | 0,80 (0,71-0,91)   |                                 |
| p   | 0,0009   |                                 |
| <b>EIC<sup>b</sup></b>                                |  |                                 |
| n   | 61   | 132                             |
| Frequenza di eventi (%/a) <sup>a</sup>                | 0,39   | 0,85                            |
| HR (IC 95%)   | 0,47 (0,34-0,63)   |                                 |
| <b>Sanguinamento fatale</b>                           |  |                                 |
| n   | 32   | 59                              |
| Frequenza di eventi (%/a) <sup>a</sup>                | 0,21   | 0,38                            |
| HR (IC 95%)   | 0,55 (0,36-0,84)   |                                 |
| <b>Sanguinamento CRNM</b>                             |  |                                 |
| n   | 1 214  | 1 396                           |
| Frequenza di eventi (%/a) <sup>a</sup>                | 8,67   | 10,15                           |
| HR (IC 95%)   | 0,86 (0,80-0,93)   |                                 |
| <b>Qualsiasi sanguinamento confermato<sup>c</sup></b> |  |                                 |
| n   | 1 865  | 2 114                           |
| Frequenza di eventi (%/a) <sup>a</sup>                | 14,15  | 16,40                           |
| HR (IC 95%)   | 0,87 (0,82-0,92)   |                                 |

Sigle: EIC = emorragia intracranica, HR = hazard ratio vs warfarin, IC = intervallo di confidenza, CRNM = clinicamente rilevante non maggiore, n = numero di soggetti con eventi, N = numero di soggetti nella popolazione di sicurezza, a = anno.

<sup>a</sup> La frequenza di eventi (%/a) è calcolata come numero di eventi/esposizione in anni-soggetto.

<sup>b</sup> EIC comprende ictus emorragico primario, emorragia subaracnoidea, emorragia epi/subdurale e ictus ischemico con evoluzione emorragica maggiore. Tutte le EIC riportate nelle schede elettroniche di raccolta dati (eCRF) per sanguinamento cerebrovascolare e non-intracranico, confermate dai responsabili della valutazione, sono incluse nel conteggio delle EIC.

<sup>c</sup> “Qualsiasi sanguinamento confermato” comprende quelli definiti come clinicamente conclamati dal responsabile della valutazione.

Nota: un soggetto può essere incluso in più sottocategorie se ha manifestato un evento per tali categorie. Il primo evento di ciascuna categoria è incluso nell'analisi.

Le Tabelle 7, 8 e 9 mostrano rispettivamente emorragie maggiori, fatali e intracraniche, per categoria di CrCl, nei pazienti affetti da FANV nello studio ENGAGE AF-TIMI 48. In corrispondenza di un aumento della CrCl vi è una riduzione del tasso di eventi in entrambi i gruppi di trattamento.

**Tabella 7: Numero di eventi di sanguinamento maggiore per categoria di CrCl in ENGAGE AF-TIMI 48, analisi della sicurezza in trattamento<sup>a</sup>**

| Sottogruppo CrCl (mL/min) | Edoxaban 60 mg (N = 7 012) |                  |                          | Warfarin (N = 7 012) |                  |                          | HR (IC 95%)      |
|---------------------------|----------------------------|------------------|--------------------------|----------------------|------------------|--------------------------|------------------|
|                           | n                          | Numero di eventi | Tasso di eventi (%/anno) | n                    | Numero di eventi | Tasso di eventi (%/anno) |                  |
| da ≥ 30 a ≤ 50            | 1 302                      | 96               | 3,91                     | 1 305                | 128              | 5,23                     | 0,75 (0,58-0,98) |
| da > 50 a ≤ 70            | 2 093                      | 148              | 3,31                     | 2 106                | 171              | 3,77                     | 0,88 (0,71-1,10) |
| da > 70 a ≤ 90            | 1 661                      | 108              | 2,88                     | 1 703                | 119              | 3,08                     | 0,93 (0,72-1,21) |
| da > 90 a ≤ 110           | 927                        | 29               | 1,33                     | 960                  | 56               | 2,48                     | 0,54 (0,34-0,84) |
| da > 110 a ≤ 130          | 497                        | 20               | 1,70                     | 469                  | 24               | 2,14                     | 0,79 (0,44-1,42) |
| > 130                     | 462                        | 13               | 1,18                     | 418                  | 21               | 2,08                     | 0,58 (0,29-1,15) |

**Tabella 8: Numero di eventi di emorragia fatale per categoria di CrCl in ENGAGE AF-TIMI 48, analisi della sicurezza in trattamento<sup>a</sup>**

| Sottogruppo CrCl (mL/min) | Edoxaban 60 mg (N = 7 012) |                  |                          | Warfarin (N = 7 012) |                  |                          | HR (IC 95%)      |
|---------------------------|----------------------------|------------------|--------------------------|----------------------|------------------|--------------------------|------------------|
|                           | n                          | Numero di eventi | Tasso di eventi (%/anno) | n                    | Numero di eventi | Tasso di eventi (%/anno) |                  |
| da ≥ 30 a ≤ 50            | 1 302                      | 9                | 0,36                     | 1 305                | 18               | 0,72                     | 0,51 (0,23-1,14) |
| da > 50 a ≤ 70            | 2 093                      | 8                | 0,18                     | 2 106                | 23               | 0,50                     | 0,35 (0,16-0,79) |
| da > 70 a ≤ 90            | 1 661                      | 10               | 0,26                     | 1 703                | 9                | 0,23                     | 1,14 (0,46-2,82) |
| da > 90 a ≤ 110           | 927                        | 2                | 0,09                     | 960                  | 3                | 0,13                     | --*              |
| da > 110 a ≤ 130          | 497                        | 1                | 0,08                     | 469                  | 5                | 0,44                     | --*              |
| > 130                     | 462                        | 2                | 0,18                     | 418                  | 0                | 0,00                     | --*              |

**Tabella 9: Numero di eventi di emorragia intracranica per categoria di CrCl in ENGAGE AF-TIMI 48, analisi della sicurezza in trattamento<sup>a</sup>**

| Sottogruppo CrCl (mL/min) | Edoxaban 60 mg (N = 7 012) |                  |                          | Warfarin (N = 7 012) |                  |                          | HR (IC 95%)      |
|---------------------------|----------------------------|------------------|--------------------------|----------------------|------------------|--------------------------|------------------|
|                           | n                          | Numero di eventi | Tasso di eventi (%/anno) | n                    | Numero di eventi | Tasso di eventi (%/anno) |                  |
| da ≥ 30 a ≤ 50            | 1 302                      | 16               | 0,64                     | 1 305                | 35               | 1,40                     | 0,45 (0,25-0,81) |
| da > 50 a ≤ 70            | 2 093                      | 19               | 0,42                     | 2 106                | 51               | 1,10                     | 0,38 (0,22-0,64) |
| da > 70 a ≤ 90            | 1 661                      | 17               | 0,44                     | 1 703                | 35               | 0,89                     | 0,50 (0,28-0,89) |
| da > 90 a ≤ 110           | 927                        | 5                | 0,23                     | 960                  | 6                | 0,26                     | 0,87 (0,27-2,86) |
| da > 110 a ≤ 130          | 497                        | 2                | 0,17                     | 469                  | 3                | 0,26                     | --*              |
| > 130                     | 462                        | 1                | 0,09                     | 418                  | 1                | 0,10                     | --*              |

Sigle: N = numero di soggetti nella popolazione mITT periodo di studio complessivo; mITT = Intent-To-Treat modificata; n = numero di pazienti nel sottogruppo; HR = hazard ratio vs warfarin; IC = intervallo di confidenza.

\*HR non calcolato se il numero di eventi è < 5 in un gruppo di trattamento.

<sup>a</sup> In trattamento: tempo dalla prima dose del medicinale di studio all'ultima dose più 3 giorni.

Nelle analisi dei sottogruppi, per i soggetti nel gruppo di trattamento con 60 mg in cui la dose era stata ridotta a 30 mg nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (per peso corporeo  $\leq 60$  kg, compromissione renale moderata o co-somministrazione di inibitori della P-gp), 104 (3,05% per anno) dei soggetti trattati con edoxaban a dose ridotta da 30 mg e 166 (4,85% per anno) dei soggetti trattati con warfarin a dose ridotta hanno manifestato un evento di sanguinamento maggiore [HR (IC 95%): 0,63 (0,50-0,81)].

Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 si è registrato un miglioramento significativo dell'outcome clinico netto (primo ictus, EES, sanguinamento maggiore o mortalità per tutte le cause; popolazione mITT, periodo di studio complessivo) a favore di edoxaban, HR (IC 95%): 0,89 (0,83-0,96);  $p = 0,0024$ , quando il gruppo di trattamento con edoxaban 60 mg è stato confrontato con warfarin.

#### *Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (TEV)*

Il programma clinico di edoxaban per la tromboembolia venosa (TEV) è stato concepito per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di edoxaban nel trattamento di TEV ed EP e nella prevenzione delle recidive di TVP ed EP.

Nello studio registrativo Hokusai-VTE, 8 292 soggetti sono stati randomizzati a ricevere una terapia iniziale con eparina (enoxaparina o eparina non frazionata), seguita da edoxaban 60 mg una volta al giorno o il farmaco di confronto. Nel braccio di confronto, i soggetti hanno ricevuto una terapia iniziale con eparina in concomitanza con warfarin, titolato a un INR target di 2,0-3,0, seguita da warfarin da solo. La durata del trattamento era compresa fra 3 e 12 mesi ed era stabilita dallo sperimentatore sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente.

La maggior parte dei pazienti trattati con edoxaban era caucasica (69,6%) e asiatica (21,0%); il 3,8% era nero e il 5,3% era classificato come Altra razza.

La durata della terapia è stata di almeno 3 mesi per 3 718 (91,6%) soggetti del gruppo edoxaban vs 3 727 (91,4%) soggetti del gruppo warfarin; di almeno 6 mesi per 3 495 (86,1%) soggetti del gruppo edoxaban vs 3 491 (85,6%) soggetti del gruppo warfarin; e di 12 mesi per 1 643 (40,5%) soggetti del gruppo edoxaban vs 1 659 (40,4%) soggetti del gruppo warfarin.

L'endpoint primario di efficacia è stato la recidiva di TEV sintomatica, definita come il composito di recidiva di TVP sintomatica, EP sintomatica non fatale ed EP fatale, nei soggetti durante il periodo di studio di 12 mesi. Gli endpoint secondari di efficacia comprendevano l'endpoint clinico composito di recidiva di TEV e mortalità per tutte le cause.

Edoxaban 30 mg una volta al giorno è stato utilizzato per i soggetti che presentavano uno o più dei fattori clinici seguenti: compromissione renale moderata (CrCl 30-50 mL/min), basso peso corporeo ( $\leq 60$  kg), co-somministrazione di inibitori specifici della P-gp.

Nello studio Hokusai-VTE (Tabella 10) edoxaban si è dimostrato non-inferiore a warfarin per l'endpoint primario di efficacia, la recidiva di TEV, che si è verificata in 130 dei 4 118 soggetti (3,2%) del gruppo edoxaban, rispetto a 146 dei 4 122 soggetti (3,5%) del gruppo warfarin [HR (IC 95%): 0,89 (0,70-1,13);  $p < 0,0001$  per la non-inferiorità]. Nel gruppo warfarin, la mediana del TTR (INR da 2,0 a 3,0) è stata del 65,6%. Per i soggetti che presentavano EP (con o senza TVP), 47 soggetti del gruppo edoxaban (2,8%) e 65 soggetti del gruppo warfarin (3,9%) hanno avuto una recidiva di TEV [HR (IC 95%): 0,73 (0,50-1,06)].

**Tabella 10: Risultati di efficacia dello studio Hokusai-VTE - popolazione mITT, periodo di studio complessivo**

| Endpoint primario <sup>a</sup>  | Edoxaban 60 mg<br>(30 mg dose ridotta)<br>(N = 4 118) | Warfarin<br>(N = 4.122) | Edoxaban vs<br>warfarin<br>HR (IC 95%) <sup>b</sup><br>Valore p <sup>c</sup> |
|---|---|-------------------------|--|
| Tutti i soggetti con recidiva di TEV sintomatica <sup>c</sup> , n (%) | 130 (3,2)   | 146 (3,5)               | 0,89 (0,70-1,13)<br>valore p < 0,0001<br>(non-inferiorità)                   |
| EP con o senza TVP  | 73 (1,8)  | 83 (2,0)                |  |
| EP fatale/Decesso per cui EP non può essere esclusa                   | 24 (0,6)  | 24 (0,6)                |  |
| EP non fatale   | 49 (1,2)  | 59 (1,4)                |  |
| Solo TVP  | 57 (1,4)  | 63 (1,5)                |  |

Sigle: IC = intervallo di confidenza; TVP = trombosi venosa profonda; mITT = Intent-To-Treat modificata; HR = hazard ratio vs warfarin; n = numero di soggetti con eventi; N = numero di soggetti nella popolazione mITT; EP = embolia polmonare; TEV = eventi di tromboembolia venosa.

<sup>a</sup> L'endpoint primario di efficacia è la recidiva di TEV sintomatica confermata (ossia l'endpoint composito di TVP, EP non fatale ed EP fatale).

<sup>b</sup> L'HR e l'IC a due code si basano sul modello di regressione a rischi proporzionali di Cox, comprendendo trattamento e i seguenti fattori di stratificazione della randomizzazione come covariate: presenza di diagnosi (EP con o senza TVP, solo TVP), fattori di rischio al basale (fattori temporanei, tutti gli altri) e la necessità di una dose di edoxaban 30 mg/edoxaban placebo alla randomizzazione (sì/no).

<sup>c</sup> Il valore p è per il margine di non-inferiorità predefinito di 1,5.

Tra i soggetti in cui la dose era stata ridotta a 30 mg (principalmente per basso peso corporeo o funzionalità renale), 15 soggetti trattati con edoxaban (2,1%) e 22 soggetti trattati con warfarin (3,1%) hanno avuto una recidiva di TEV [HR (IC 95%): 0,69 (0,36-1,34)].

L'endpoint composito secondario di recidiva di TEV e mortalità per tutte le cause si è verificato in 138 soggetti (3,4%) nel gruppo edoxaban e 158 soggetti (3,9%) nel gruppo warfarin [HR (IC 95%): 0,87 (0,70-1,10)].

I risultati per la mortalità per tutte le cause (decessi confermati) nello studio Hokusai-VTE sono stati 136 (3,3%) per i soggetti che assumevano edoxaban 60 mg (30 mg dose ridotta), rispetto a 130 (3,2%) per warfarin.

Nell'analisi dei sottogruppi prespecificati di soggetti con EP, in 447 (30,6%) e 483 (32,2%) soggetti trattati rispettivamente con edoxaban e warfarin è stata identificata la presenza di EP ed N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)  $\geq$  500 pg/mL. L'endpoint primario di efficacia si è verificato in 14 (3,1%) e 30 (6,2%) soggetti trattati rispettivamente con edoxaban e warfarin [HR (IC 95%): 0,50 (0,26-0,94)].

I risultati di efficacia per i principali sottogruppi prespecificati (con riduzione della dose, se richiesto), comprendenti età, peso corporeo, sesso e stato della funzionalità renale, erano coerenti con i risultati primari di efficacia per la popolazione complessiva studiata nella sperimentazione.

L'endpoint primario di sicurezza era il sanguinamento clinicamente rilevante (maggiore o clinicamente rilevante non maggiore).

La Tabella 11 riassume gli eventi di sanguinamento confermati nella popolazione definita per l'analisi della sicurezza nel periodo di trattamento.

Vi è stata una significativa riduzione del rischio nel gruppo edoxaban rispetto a warfarin per l'endpoint primario di sicurezza di sanguinamento clinicamente rilevante, definito come il composito



di sanguinamento maggiore o sanguinamento clinicamente rilevante non maggiore (CRNM), verificatosi in 349 soggetti su 4 118 (8,5%) nel gruppo edoxaban e in 423 soggetti su 4 122 (10,3%) nel gruppo warfarin [HR (IC 95%): 0,81 (0,71-0,94); p = 0,004 per la superiorità].

**Tabella 11: Eventi di sanguinamento nello studio Hokusai-VTE - Analisi della sicurezza nel periodo di trattamento<sup>a</sup>**

|  | <b>Edoxaban 60 mg<br/>(30 mg dose ridotta)<br/>(N = 4 118)</b> | <b>Warfarin<br/>(N = 4 122)</b> |
|--|--|---------------------------------|
| <b>Sanguinamento clinicamente rilevante</b> (maggiore e CRNM) <sup>b</sup> , n (%) |  |                                 |
| n  | 349 (8,5)  | 423 (10,3)                      |
| HR (IC 95%)  | 0,81 (0,71-0,94)   |                                 |
| p  | 0,004 (per la superiorità)                                     |                                 |
| <b>Sanguinamento maggiore</b> n (%)  |  |                                 |
| n  | 56 (1,4)   | 66 (1,6)                        |
| HR (IC 95%)  | 0,84 (0,59-1,21)   |                                 |
| EIC fatale   | 0  | 6 (0,1)                         |
| EIC non fatale   | 5 (0,1)  | 12 (0,3)                        |
| <b>Sanguinamento CRNM</b>  |  |                                 |
| n  | 298 (7,2)  | 368 (8,9)                       |
| HR (IC 95%)  | 0,80 (0,68-0,93)   |                                 |
| <b>Tutti gli eventi di sanguinamento</b>   |  |                                 |
| n  | 895 (21,7)   | 1 056 (25,6)                    |
| HR (IC 95%)  | 0,82 (0,75-0,90)   |                                 |

Sigle: EIC = emorragia intracranica, HR = hazard ratio vs warfarin; IC = intervallo di confidenza; N = numero di soggetti nella popolazione per la sicurezza, n = numero di eventi, CRNM = clinicamente rilevante non maggiore

<sup>a</sup> Periodo di trattamento: tempo dalla prima dose del medicinale in studio all'ultima dose più 3 giorni.

<sup>b</sup> Endpoint primario di sicurezza: sanguinamento clinicamente rilevante (insieme di sanguinamento maggiore e clinicamente rilevante non maggiore).

Nelle analisi dei sottogruppi, per i soggetti in cui la dose era stata ridotta a 30 mg nello studio Hokusai-VTE, per peso corporeo ≤ 60 kg, compromissione renale moderata o co-somministrazione di inibitori della P-gp, 58 (7,9%) dei soggetti trattati con edoxaban a dose ridotta da 30 mg e 92 (12,8%) dei soggetti trattati con warfarin hanno manifestato un evento di sanguinamento maggiore o evento CRNM [HR (95%): 0,62 (0,44-0,86)].

Nello studio Hokusai-VTE l'HR (IC 95%) per l'outcome clinico netto (ricidiva di TEV, sanguinamento maggiore o mortalità per tutte le cause; popolazione mITT, periodo di studio complessivo) è stato 1,00 (0,85-1,18), quando edoxaban è stato confrontato con warfarin.

#### *Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti affetti da FANV con CrCl elevata (CrCl > 100 mL/min)*

Uno studio dedicato, randomizzato e in doppio cieco (E314) è stato condotto su 607 pazienti affetti da FANV con CrCl elevata (CrCl > 100 mL/min, misurata con la formula di Cockcroft-Gault) con l'obiettivo primario di valutare farmacocinetica/farmacodinamica di un regime con una dose di edoxaban da 60 mg una volta al giorno rispetto a una dose di 75 mg una volta al giorno. Oltre all'endpoint primario farmacocinetica/farmacodinamica, lo studio ha incluso la valutazione degli endpoint clinici costituiti da ictus ed emorragia durante un periodo di trattamento di 12 mesi.

Una dose di edoxaban da 75 mg una volta al giorno nel sottogruppo con CrCl elevata ( $> 100$  mL/min) ha comportato, come previsto, un aumento dell'esposizione di  $\sim 25\%$  rispetto a una dose di edoxaban da 60 mg una volta al giorno.

Il numero di soggetti che hanno raggiunto l'endpoint composito confermato degli eventi di efficacia costituiti da ictus/attacco ischemico transitorio (TIA)/eventi embolici sistemici (EES) era limitato e includeva 2 eventi di ictus nel gruppo trattato con edoxaban alla dose di 60 mg (0,7%; IC 95%: 0,1-2,4%) e 3 eventi di ictus nel gruppo trattato con edoxaban alla dose di 75 mg (1%; IC 95%: 0,2-2,9%).

Eventi emorragici maggiori confermati si sono verificati in 2 (0,7%; IC 95%: 0,1-2,4%) soggetti nel gruppo trattato con edoxaban alla dose di 60 mg rispetto a 3 (1,0%; IC 95%: 0,2-2,9%) soggetti nel gruppo con edoxaban alla dose di 75 mg. Delle 2 emorragie maggiori nel gruppo trattato con la dose di edoxaban da 60 mg, una era in un'area/organo critico (intraoculare) e nell'altro caso si trattava di un'emorragia intramuscolare. Delle 3 emorragie maggiori nel gruppo trattato con la dose di edoxaban da 75 mg, 2 si sono verificate in un'area/organo critico (intracerebrale/1 esito fatale) e una è stata un'emorragia a carico del tratto gastrointestinale (GI) superiore (potenzialmente letale). Si sono verificate anche 9 (3%) emorragie clinicamente rilevanti non maggiori (CRNM) nel gruppo trattato con edoxaban alla dose di 60 mg e 7 (2,3%) emorragie CRNM nel gruppo trattato con edoxaban alla dose di 75 mg.

Oltre allo studio clinico E314, è stato condotto uno studio osservazionale prospettico, multinazionale, multicentrico e post-autorizzativo (ETNA-AF) in 10 paesi europei che ha incluso 13 980 partecipanti. All'interno di questa popolazione, 1 826 soggetti avevano una CrCl  $> 100$  mL/min e hanno ricevuto edoxaban alla dose di 60 mg secondo i criteri posologici delineati nell'RCP. Il tasso annuo composito di ictus ischemico o embolia sistemica è stato di 0,39%/a, mentre gli eventi emorragici maggiori si sono verificati con una percentuale di 0,73%/a.

Data la totalità dei dati di ENGAGE AF, E314 e ETNA-AF, si prevede che i pazienti con FANV e CrCl elevata trattati con edoxaban alla dose di 60 mg abbiano un tasso annuo di ictus ischemico/embolia sistemica  $\leq 1\%$ . Si prevede che l'aumento della dose oltre i 60 mg nei pazienti affetti da FANV con CrCl elevata ( $> 100$  mL/min) non fornisca una maggiore protezione contro l'ictus e possa essere associato a un incremento degli eventi avversi. Pertanto, dopo un'attenta valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico individuale, in questi pazienti è raccomandato un regime con edoxaban alla dose di 60 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4.).

#### *Pazienti sottoposti a cardioversione*

È stato condotto uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato, in aperto con valutazione degli endpoint in cieco (ENSURE-AF), che ha randomizzato 2 199 soggetti (naïve e pre-trattati con anticoagulanti orali) affetti da FANV con cardioversione programmata, per confrontare edoxaban 60 mg una volta al giorno con enoxaparina/warfarin al fine di mantenere un INR terapeutico di 2,0-3,0 (randomizzati in rapporto 1:1), il TTR medio con warfarin è stato del 70,8%. In totale, 2 149 soggetti sono stati trattati con edoxaban (N = 1 067) o enoxaparina/warfarin (N = 1 082). I soggetti nel gruppo di trattamento con edoxaban hanno ricevuto 30 mg una volta al giorno, se erano presenti uno o più dei seguenti fattori clinici: compromissione renale moderata (CrCl 30-50 mL/min), basso peso corporeo ( $\leq 60$  kg) o uso concomitante di inibitori specifici della P-gp. Nella maggior parte dei soggetti dei gruppi edoxaban e warfarin è stata eseguita cardioversione (rispettivamente 83,7% e 78,9%) oppure la conversione è avvenuta spontaneamente (rispettivamente 6,6% e 8,6%). È stata impiegata la cardioversione guidata da TEE (entro 3 giorni dall'inizio) o convenzionale (almeno 21 giorni di pre-trattamento). I soggetti sono stati mantenuti in trattamento per 28 giorni successivamente alla cardioversione.

L'endpoint primario di efficacia era il composito di tutti gli ictus, EES, infarti del miocardio e mortalità CV. In totale, si sono verificati 5 (0,5%, IC 95% 0,15-1,06%) eventi nei soggetti del gruppo edoxaban (N = 1 095) e 11 (1,0%, IC 95% 0,50-1,78%) eventi nel gruppo warfarin (N = 1 104); odds ratio (OR) 0,46 (IC 95% 0,12-1,43); periodo dello studio complessivo gruppo per l'analisi ITT con durata media di 66 giorni.

L'endpoint primario della sicurezza era l'insieme di sanguinamento maggiore e CRNM. In totale, si sono verificati 16 (1,5%, IC 95% 0,86-2,42%) eventi nei soggetti del gruppo edoxaban (N = 1 067) e 11 (1,0%, IC 95% 0,51-1,81%) eventi nel gruppo warfarin (N = 1 082); odds ratio 1,48 (IC 95% 0,64-3,55); gruppo per l'analisi di sicurezza nel periodo di trattamento.

Questo studio esplorativo ha evidenziato bassi tassi di sanguinamento maggiore e CRNM e di tromboembolia nei due gruppi di trattamento, nel contesto della cardioversione.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza, l'efficacia, la farmacocinetica e la farmacodinamica di edoxaban in soggetti pediatrici dalla nascita ai 18 anni di età con TEV e malattie cardiache a rischio di eventi trombotici sono state valutate in due studi di fase 3, Hokusai VTE PEDIATRICS ed ENNOBLE-ATE (vedere paragrafo 4.2). Di seguito è descritto lo studio pediatrico registrativo, Hokusai VTE PEDIATRICS.

Lo studio registrativo (Hokusai VTE PEDIATRICS) era uno studio di fase 3, in aperto, randomizzato, multicentrico, controllato, finalizzato a valutare la farmacocinetica e la farmacodinamica di edoxaban e a confrontare l'efficacia e la sicurezza di edoxaban con la terapia standard (gruppo di controllo) anticoagulante in soggetti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età con tromboembolia venosa (TEV) confermata.

L'endpoint primario di efficacia era l'endpoint composito di malattia tromboembolica venosa ricorrente sintomatica, morte a seguito di TEV e nessuna modifica o estensione del carico trombotico durante il primo periodo di 3 mesi (la durata prevista del trattamento era da 6 a 12 settimane per i pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 6 mesi di età).

Le dosi di edoxaban valutate nello studio Hokusai VTE PEDIATRICS sono state stabilite in base all'età e al peso. Riduzioni della dose sono state raccomandate in base a fattori clinici, tra cui funzione renale e utilizzo concomitante di inibitori della P-gp (Tabella 12).

**Tabella 12: Dose di edoxaban valutata nello studio Hokusai VTE PEDIATRICS**

| <b>Età alla data del consenso</b>                        | <b>Peso corporeo</b>          | <b>Dose (compressa)<sup>a</sup></b> | <b>Dose (Sospensione)<sup>a</sup></b> | <b>Riduzione della dose<sup>b</sup></b> |
|--|-------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Da 12 a < 18 anni  | ≥ 60 kg                       | 60 mg                               | NA                                    | 45 mg                                   |
|  | Da ≥ 30 a < 60 kg             | 45 mg                               | NA                                    | 30 mg                                   |
|  | < 5° percentile per l'età     | 30 mg                               | NA                                    | NA                                      |
| Da 6 a < 12 anni   | < 60 kg; dose basata su mg/kg | NA                                  | 1,2 mg/kg (massimo 45 mg)             | 0,8 mg/kg (massimo 45 mg)               |
| Da 2 a < 6 anni  | Dose basata su mg/kg          | NA                                  | 1,4 mg/kg (massimo 45 mg)             | 0,7 mg/kg (massimo 24 mg)               |
| Da 6 mesi a < 2 anni                                     | Dose basata su mg/kg          | NA                                  | 1,5 mg/kg (massimo 45 mg)             | 0,75 mg/kg (massimo 24 mg)              |
| Da > 28 giorni a < 6 mesi                                | Dose basata su mg/kg          | NA                                  | 0,8 mg/kg (massimo 12 mg)             | 0,4 mg/kg (massimo 6 mg)                |
| Dalla nascita (38 settimane di gestazione) a ≤ 28 giorni | Dose basata su mg/kg          | NA                                  | 0,4 mg/kg (massimo 6 mg)              | 0,4 mg/kg (massimo 6 mg)                |

NA = non applicabile.

<sup>a</sup> I soggetti sono stati istruiti ad assumere edoxaban (compresse o granuli) per via orale una volta al giorno, ogni giorno alla stessa ora, con o senza cibo. Le compresse dovevano essere assunte con un bicchiere d'acqua.

<sup>b</sup> In base a fattori clinici, tra cui funzione renale (compromissione renale moderata-grave con velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] di 10-20, 20-35, 30-50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> per soggetti di età tra > 4 e ≤ 8 settimane, tra > 8 settimane e ≤ 2 anni, tra > 2 e ≤ 12 anni; eGFR di 35-55 mL/min/1,73m<sup>2</sup> per ragazzi di età compresa tra > 12 e < 18 anni; ed eGFR di 30-50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> per ragazze di età compresa tra > 12 e < 18 anni) e utilizzo concomitante di inibitori della P-gp (ad es. ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo).

Nello studio è stato randomizzato un totale di 290 soggetti: 147 nel gruppo edoxaban e 143 nel gruppo di controllo con lo standard di cura e, di questi, 286 soggetti hanno assunto almeno una dose del farmaco dello studio (mITT); 145 soggetti nel gruppo edoxaban e 141 soggetti nel gruppo di controllo. Circa la metà dei soggetti complessivi era di sesso maschile (52,4%) e la maggior parte dei soggetti trattati era di etnia caucasica (177 [61,9%] soggetti). Il peso medio era di 45,35 kg e l'indice di massa corporea (IMC) medio era di 20,4 kg/m<sup>2</sup>. In totale, 167 (58,4%) soggetti erano nella coorte da 12 a < 18 anni, 44 (15,4%) soggetti erano nella coorte da 6 a < 12 anni, 31 (10,8%) soggetti erano nella coorte da 2 a < 6 anni, 28 (9,8%) soggetti erano nella coorte da 6 mesi a < 2 anni e 16 (5,6%) soggetti erano nella coorte da 0 a < 6 mesi. Un totale di 28 (19,3%) bambini nel gruppo edoxaban e 31 (22,0%) bambini nel gruppo di controllo aveva un'anamnesi di neoplasie. Il tipo di evento indice era TVP con o senza EP in 125 (86,2%) dei 145 bambini del gruppo edoxaban e 121 (85,8%) dei 141 bambini del gruppo di controllo, mentre per i restanti casi, 20 (13,8%) nel gruppo edoxaban e 20 (14,2%) nel gruppo di controllo erano EP senza TVP. Le TVP erano più frequentemente localizzate agli arti inferiori (50 (34,5%) e 44 (31,2%) casi rispettivamente nei gruppi edoxaban e di controllo), agli arti superiori (22 (15,2%) vs 24 (17,0%)) e al seno venoso cerebrale (27 (18,6%) vs 21 (14,9%)).

L'HR del gruppo edoxaban rispetto al gruppo di controllo con lo standard di cura era 1,01 (IC 95%: 0,59-1,72). Il limite superiore dell'IC 95% (1,72) ha superato il margine di non-inferiorità predefinito di 1,5; pertanto, la non-inferiorità di edoxaban rispetto allo standard di cura non è stata confermata (vedere Tabella 13).

**Tabella 13: Endpoint di efficacia primaria composito confermato – Periodo di trattamento principale (set di analisi mITT)**

|  | <b>Edoxaban<br/>(N = 145)</b> | <b>Standard di cura<br/>(N = 141)</b> |
|--|-------------------------------|---------------------------------------|
| Soggetti con eventi (n, %)   | 26 (17,9)                     | 31 (22,0)                             |
| TEV sintomatica ricorrente (n, %)  | 5 (3,4)                       | 2 (1,4)                               |
| EP con o senza TVP (n, %)  | 0                             | 1 (0,7)                               |
| EP fatale (n, %)   | 0                             | 0                                     |
| EP non fatale (n, %)   | 0                             | 1 (0,7)                               |
| Solo TVP (n, %)  | 5 (3,4)                       | 1 (0,7)                               |
| TVP fatale (n, %)  | 0                             | 0                                     |
| TVP non fatale (n, %)  | 4 (2,8)                       | 0                                     |
| Morte inspiegabile per la quale non può essere esclusa la TEV (n, %)             | 1 (0,7)                       | 1 (0,7)                               |
| Nessun cambiamento o estensione del carico trombotico in base all'imaging (n, %) | 21 (14,5)                     | 29 (20,6)                             |
| Hazard ratio <sup>a</sup>  | 1,01                          | -                                     |
| IC 95% a due code per l'hazard ratio   | (0,59-1,72)                   | -                                     |

IC = intervallo di confidenza; TVP = trombosi venosa profonda; mITT = Intent-to-Treat modificata; EP = embolia polmonare; TEV = tromboembolia venosa.

<sup>a</sup> Hazard ratio edoxaban-standard di cura.

Nota: l'endpoint primario di efficacia composito confermato include TEV ricorrente sintomatica, morte a seguito di TEV e nessun cambiamento o estensione del carico trombotico in base all'imaging.

Nota: si definisce periodo di trattamento principale quello che intercorre tra la randomizzazione e la visita del mese 3 + 3 giorni.

L'endpoint primario di sicurezza era una combinazione di eventi emorragici maggiori e CRNM, verificatisi durante il periodo di trattamento principale (3 mesi + 3 giorni).

I risultati di sicurezza sono stati paragonabili fra i gruppi trattati con edoxaban e con lo standard di cura. Un totale di 3 (2,1%) soggetti nel gruppo edoxaban e 5 (3,5%) soggetti nel gruppo di controllo ha manifestato almeno 1 evento di sanguinamento maggiore e CRNM confermato durante il periodo di trattamento principale e in corso di trattamento [HR (IC 95%): 0,60 (0,139-2,597)].

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Edoxaban viene assorbito con picco di concentrazione plasmatica raggiunto entro 1-2 ore dalla somministrazione orale di compresse di edoxaban. La biodisponibilità assoluta è di circa il 62%. Il cibo aumenta il picco di esposizione alle compresse di edoxaban in misura variabile, ma ha un effetto minimo sull'esposizione totale. Edoxaban è stato somministrato con o senza cibo nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 e nello studio Hokusai-VTE, nonché in studi di efficacia e sicurezza nella popolazione pediatrica. Edoxaban è scarsamente solubile a un pH di 6,0 o superiore. La co-somministrazione di inibitori della pompa protonica non ha avuto alcun effetto rilevante sull'esposizione ad edoxaban.

In uno studio condotto con 30 soggetti sani, i valori medi sia dell'AUC sia della  $C_{max}$  per 60 mg di edoxaban somministrati per via orale sotto forma di compressa frantumata miscelata in purea di mele, oppure sospesa in acqua e somministrata attraverso un sondino nasogastrico, sono risultati bioequivalenti a quelli della compressa intatta. Considerato il profilo farmacocinetico prevedibile di edoxaban, proporzionale alla dose, i risultati di biodisponibilità derivati da questo studio sono verosimilmente applicabili a dosi di edoxaban inferiori.

### Distribuzione

La disposizione è bifasica. Il volume di distribuzione medio è 107 L (deviazione standard [DS] 19,9). Il legame alle proteine plasmatiche *in vitro* è di circa il 55%. Non vi è un accumulo clinicamente rilevante di edoxaban (rapporto di accumulo 1,14) con la monosomministrazione giornaliera. Le concentrazioni allo stato stazionario si raggiungono entro 3 giorni.

### Biotrasformazione

Edoxaban immodificato è la forma predominante nel plasma. Edoxaban è metabolizzato per idrolisi (mediata dalla carbossilesterasi 1), coniugazione od ossidazione da parte del CYP3A4/5 (< 10%). Edoxaban ha tre metaboliti attivi; il metabolita predominante (M-4), formato per idrolisi, è attivo e raggiunge meno del 10% dell'esposizione del composto originario nei soggetti sani. L'esposizione agli altri metaboliti è inferiore al 5%. Edoxaban è un substrato per il trasportatore di efflusso P-gp, ma non è substrato per i trasportatori di captazione, quali il polipeptide trasportatore di anioni organici OATP1B1, i trasportatori di anioni organici OAT1 o OAT3 o il trasportatore di cationi organici OCT2. Il suo metabolita attivo è un substrato per OATP1B1.

## Eliminazione

Nei soggetti sani la clearance totale è stimata in 22 ( $\pm$  3) L/ora; il 50% viene eliminato per via renale (11 L/ora). La clearance renale rappresenta circa il 35% della dose somministrata. Il metabolismo e l'escrezione biliare/intestinale costituiscono la clearance rimanente. Il  $t_{1/2}$  per la somministrazione orale è 10-14 ore.

## Linearità/Non linearità

Edoxaban presenta una farmacocinetica approssimativamente proporzionale alla dose, per dosi da 15 mg a 60 mg, nei soggetti sani.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

Tenendo conto della funzionalità renale e del peso corporeo, l'età non ha avuto un effetto addizionale clinicamente significativo sulla farmacocinetica di edoxaban in un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio registrativo di fase 3 nella FANV (ENGAGE AF-TIMI 48).

### *Compromissione renale*

L'AUC plasmatica per i soggetti con compromissione renale lieve ( $\text{CrCl} > 50\text{-}80$  mL/min), moderata ( $\text{CrCl} 30\text{-}50$  mL/min) e severa ( $\text{CrCl} < 30$  mL/min, ma non sottoposti a dialisi) risultava aumentata rispettivamente del 32%, 74% e 72%, in confronto con i soggetti con funzionalità renale nella norma. Nei pazienti con compromissione renale, il profilo dei metaboliti si modifica e si forma una maggiore quantità di metaboliti attivi.

Esiste una correlazione lineare tra la concentrazione plasmatica di edoxaban e l'attività anti-FXa, indipendentemente dalla funzionalità renale.

I soggetti con ESRD sottoposti a dialisi peritoneale hanno avuto un'esposizione totale superiore del 93% rispetto ai soggetti sani.

I modelli di farmacocinetica di popolazione indicano che l'esposizione è pressoché doppia nei pazienti con compromissione renale severa ( $\text{CrCl} 15\text{-}29$  mL/min), rispetto ai pazienti con funzionalità renale nella norma.

La Tabella 14 seguente mostra l'attività anti-FXa di edoxaban per categoria di  $\text{CrCl}$  per ciascuna indicazione.

**Tabella 14: Attività anti-FXa di edoxaban in base alla  $\text{CrCl}$**

| Dose di edoxaban                                | $\text{CrCl}$<br>(mL/min) | Attività anti-FXa di<br>edoxaban post-<br>somministrazione<br>(UI/mL) <sup>1</sup> | Attività anti-FXa di<br>edoxaban pre-<br>somministrazione<br>(UI/mL) <sup>2</sup> |
|---|---------------------------|--|---|
| Mediana [intervallo 2,5-97,5%]                  |                           |  |   |
| Prevenzione di ictus ed embolia sistemica: FANV |                           |  |   |
| 30 mg una volta al<br>giorno                    | da $\geq 30$ a $\leq 50$  | 2,92<br>[0,33-5,88]  | 0,53<br>[0,11-2,06]   |
| 60 mg una volta al<br>giorno*                   | da $> 50$ a $\leq 70$     | 4,52<br>[0,38-7,64]  | 0,83<br>[0,16-2,61]   |
|   | da $> 70$ a $\leq 90$     | 4,12<br>[0,19-7,55]  | 0,68<br>[0,05-2,33]   |
|   | da $> 90$ a $\leq 110$    | 3,82<br>[0,36-7,39]  | 0,60<br>[0,14-3,57]   |
|   | da $> 110$ a $\leq 130$   | 3,16<br>[0,28-6,71]  | 0,41<br>[0,15-1,51]   |
|   | $> 130$                   | 2,76<br>[0,12-6,10]  | 0,45<br>[0,00-3,10]   |

| Trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP (TEV) |                          |                     |                     |
|--|--------------------------|---------------------|---------------------|
| 30 mg una volta al giorno  | da $\geq 30$ a $\leq 50$ | 2,21<br>[0,14-4,47] | 0,22<br>[0,00-1,09] |
| 60 mg una volta al giorno*   | da $> 50$ a $\leq 70$    | 3,42<br>[0,19-6,13] | 0,34<br>[0,00-3,10] |
|  | da $> 70$ a $\leq 90$    | 2,97<br>[0,24-5,82] | 0,24<br>[0,00-1,77] |
|  | da $> 90$ a $\leq 110$   | 2,82<br>[0,14-5,31] | 0,20<br>[0,00-2,52] |
|  | da $> 110$ a $\leq 130$  | 2,64<br>[0,13-5,57] | 0,17<br>[0,00-1,86] |
|  | $> 130$                  | 2,39<br>[0,10-4,92] | 0,13<br>[0,00-2,43] |

\* Riduzione della dose a 30 mg per basso peso corporeo  $\leq 60$  kg o co-somministrazione di specifici inibitori della P-gp

<sup>1</sup> Post-somministrazione è equivalente alla  $C_{\max}$  (i campioni post-somministrazione sono stati prelevati 1-3 ore dopo la somministrazione di edoxaban)

<sup>2</sup> Pre-somministrazione è equivalente alla  $C_{\min}$

Anche se il trattamento con edoxaban non richiede il monitoraggio di routine, l'effetto anticoagulante può essere stimato mediante un dosaggio quantitativo calibrato dell'anti-FXa, che può essere utile in situazioni eccezionali in cui conoscere l'esposizione a edoxaban può aiutare a prendere una decisione clinica, come nei casi di sovradosaggio e di chirurgia d'urgenza (vedere anche paragrafo 4.4).

Una seduta di emodialisi di 4 ore ha ridotto l'esposizione totale di edoxaban di meno del 9%.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata la farmacocinetica e la farmacodinamica sono risultate sovrapponibili a quelle del gruppo di controllo di soggetti sani abbinati. Edoxaban non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

#### *Sesso*

Tenendo conto del peso corporeo, il sesso non ha avuto un effetto addizionale clinicamente significativo sulla farmacocinetica di edoxaban in un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio di fase 3 nella FANV (ENGAGE AF-TIMI 48).

#### *Etnia*

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio ENGAGE AF-TIMI 48, l'esposizione massima e totale in pazienti asiatici e non asiatici sono state sovrapponibili.

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di edoxaban è stata valutata in 208 soggetti pediatrici in 3 studi clinici (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE e uno studio di farmacocinetica/farmacodinamica [PK/PD] a dose singola) utilizzando un modello di farmacocinetica di popolazione (PopPK). Nell'analisi PopPK sono stati inclusi i dati di farmacocinetica di 141 pazienti pediatrici arruolati negli studi Hokusai VTE PEDIATRICS ed ENNOBLE-ATE. L'esposizione a edoxaban nei soggetti pediatrici tendeva a rientrare nell'intervallo di esposizioni osservato nei pazienti adulti, ma vi è stata una sottoesposizione del 20-30% negli adolescenti di età compresa tra 12 e  $< 18$  anni rispetto agli adulti che hanno ricevuto le compresse di edoxaban da 60 mg. Negli studi Hokusai VTE PEDIATRICS ed ENNOBLE-ATE, le esposizioni minime a edoxaban (media geometrica) osservate nella popolazione pediatrica sono state 7,8 ng/mL nei soggetti di età compresa tra 0 e  $< 6$  mesi ( $N = 10$ ), 8,6 ng/mL nei soggetti di età compresa tra 6 mesi e  $< 2$  anni ( $N = 19$ ), 7,4 ng/mL nei soggetti di età compresa tra 2 e  $< 6$  anni ( $N = 37$ ), 13,7 ng/mL nei soggetti di età compresa tra 6 e  $< 12$  anni ( $N = 37$ ) e 10,8 ng/mL nei soggetti di età compresa tra 12 e  $< 18$  anni ( $N = 39$ ).

### *Peso corporeo*

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione dello studio ENGAGE AF-TIMI 48 nella FANV, la  $C_{max}$  e l'AUC nei pazienti con peso corporeo mediano basso (55 kg) sono risultate aumentate rispettivamente del 40% e del 13% rispetto ai pazienti con peso corporeo mediano elevato (84 kg). Negli studi clinici di fase 3 (sia per l'indicazione FANV sia per TEV), i pazienti con peso corporeo  $\leq 60$  kg sono stati trattati con una dose di edoxaban ridotta del 50% e hanno presentato un'efficacia simile e minore sanguinamento rispetto a warfarin.

### Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

PT, INR, aPTT e anti-FXa mostrano una correlazione lineare con le concentrazioni di edoxaban negli adulti. Una correlazione lineare è stata osservata anche tra le attività anti-FXa e le concentrazioni plasmatiche di edoxaban in pazienti pediatrici dalla nascita ai 18 anni di età. Nel complesso, i rapporti di PK-PD sono risultati simili tra i pazienti pediatrici dalla nascita ai 18 anni di età e i pazienti adulti con TEV. Tuttavia, la variabilità dei dati di PD ha provocato una considerevole incertezza nella valutazione di tale rapporto.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno o fototossicità.

### Tossicologia della riproduzione

Edoxaban ha determinato emorragia vaginale a dosi elevate nel ratto e nel coniglio, ma non ha avuto effetti sulle capacità riproduttive dei ratti genitori.

Nel ratto, non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile.

Negli studi sulla riproduzione negli animali, i conigli hanno evidenziato una maggiore incidenza di anomalie della colecisti a una dose di 200 mg/kg, pari a circa 65 volte la dose umana massima raccomandata di 60 mg/die, sulla base della superficie corporea totale in  $\text{mg/m}^2$ . Un aumento delle perdite post-impianto si è verificato rispettivamente nei ratti a 300 mg/kg/die (circa 49 volte la dose umana massima raccomandata) e nei conigli a 200 mg/kg/die (circa 65 volte la dose umana massima raccomandata).

Edoxaban era escreto nel latte di ratto.

### Valutazione del rischio ambientale (Environmental risk assessment, ERA)

Il principio attivo edoxaban tosilato persiste nell'ambiente (per istruzioni sullo smaltimento, vedere paragrafo 6.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)  
Amido pregelatinizzato  
Crospovidone (E1202)  
Idrossipropilcellulosa (E463)  
Magnesio stearato (E470b)



#### Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)  
Macrogol (8000)  
Titanio diossido (E171)  
Talco (E553b)  
Cera carnauba

*Roteas 15 mg compresse rivestite con film*  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)

*Roteas 30 mg compresse rivestite con film*  
Ferro ossido rosso (E172)

*Roteas 60 mg compresse rivestite con film*  
Ferro ossido giallo (E172)

#### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

##### Roteas 15 mg compresse rivestite con film

Blister in PVC/alluminio in confezioni da 10 compresse rivestite con film.  
Blister divisibili per dose unitaria in PVC/alluminio in confezioni da 10 × 1 compresse rivestite con film.

##### Roteas 30 mg compresse rivestite con film

Blister in PVC/alluminio in confezioni da 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 compresse rivestite con film.  
Blister divisibili per dose unitaria in PVC/alluminio in confezioni da 10 × 1, 50 × 1 e 100 × 1 compresse rivestite con film.  
Flaconi in HDPE con tappo a vite in PP contenenti 90 compresse rivestite con film.

##### Roteas 60 mg compresse rivestite con film

Blister in PVC/alluminio in confezioni da 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 compresse rivestite con film.  
Blister divisibili per dose unitaria in PVC/alluminio in confezioni da 10 × 1, 50 × 1 e 100 × 1 compresse rivestite con film.  
Flaconi in HDPE con tappo a vite in PP contenenti 90 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Germania

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roteas 15 mg compresse rivestite con film

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg compresse rivestite con film

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

Roteas 60 mg compresse rivestite con film

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 aprile 2017

Data del rinnovo più recente: 9 dicembre 2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen, Bayern  
Germania

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Roteas in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto pertinente.

Il programma educativo ha lo scopo di mitigare il rischio di sanguinamento o emorragia grave nei pazienti trattati con Roteas, informando il medico prescrittore e fornendo indicazioni sull'opportuna selezione dei pazienti, sulla posologia corretta e sulla gestione del rischio.

Il programma mira inoltre ad assicurare che gli operatori sanitari che intendono prescrivere Roteas siano a conoscenza della scheda di allerta per il/la paziente e che tale scheda sia consegnata ed esaminata insieme a tutti i pazienti trattati con Roteas.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurare che, in ogni Stato membro in cui Roteas è in commercio, tutti gli operatori sanitari destinati a utilizzare Roteas ricevano il materiale educativo seguente:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)
- Guida del medico prescrittore per gli operatori sanitari
- Scheda di allerta per il/la paziente

La guida del medico prescrittore per gli operatori sanitari dovrà contenere gli elementi essenziali seguenti:

- Informazioni inerenti al rischio di sanguinamento
- Dettagli della popolazione potenzialmente a più elevato rischio di sanguinamento
- Controindicazioni
- Raccomandazioni per l'aggiustamento della dose nelle popolazioni a rischio, inclusi i pazienti con compromissione renale o epatica, basso peso corporeo e co-somministrazione di alcuni inibitori della P-gp.
- Indicazioni sul passaggio da o ad altra terapia
- Indicazioni riguardo a intervento chirurgico o procedura invasiva e interruzione temporanea del trattamento
- Gestione di situazioni di sovradosaggio ed emorragia
- Uso di test della coagulazione e relativa interpretazione
- Necessità di fornire a tutti i pazienti una scheda di allerta per il/la paziente e consulenza in merito a:
  - Segni o sintomi di sanguinamento e quando rivolgersi a un operatore sanitario
  - Importanza dell'adesione al trattamento
  - Necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il/la paziente
  - Necessità di informare gli operatori sanitari dell'assunzione di Roteas, nel caso in cui i pazienti debbano sottoporsi a intervento chirurgico o procedura invasiva

La scheda di allerta per il/la paziente deve contenere i seguenti messaggi per la sicurezza essenziali:

- Segni o sintomi di sanguinamento e quando chiedere aiuto
- Importanza dell'adesione al trattamento
- Necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il/la paziente
- Necessità di informare gli operatori sanitari dell'assunzione di Roteas, nel caso in cui i pazienti debbano sottoporsi a intervento chirurgico o procedura invasiva

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE DA 15 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Roteas 15 mg compresse rivestite con film  
edoxaban

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di edoxaban (come tosilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film  
10 × 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**



|  |
|--|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|--|

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Germania

|  |
|--|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|--|

EU/1/16/1152/001 10 compresse rivestite con film  
EU/1/16/1152/002 10 × 1 compresse rivestite con film

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto

|   |
|---|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---|

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

Roteas 15 mg

|   |
|---|
| <b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b> |
|---|

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

|  |
|--|
| <b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b> |
|--|

PC  
SN  
NN

|  |
|--|
| <b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>BLISTER DA 10 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 15 MG</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b> |
|--|

Roteas 15 mg compresse rivestite con film  
edoxaban

|   |
|---|
| <b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|---|

Berlin-Chemie (logo)

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DI SCADENZA</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. NUMERO DI LOTTO</b> |
|---------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ALTRO</b> |
|-----------------|

|  |
|--|
| <b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>BLISTER A DOSE UNITARIA DA 10 × 1 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 15 MG</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b> |
|--|

Roteas 15 mg compresse rivestite con film  
edoxaban

|   |
|---|
| <b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|---|

Berlin-Chemie (logo)

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DI SCADENZA</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. NUMERO DI LOTTO</b> |
|---------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ALTRO</b> |
|-----------------|

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE DA 30 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Roteas 30 mg compresse rivestite con film  
edoxaban

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di edoxaban (come tosilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film  
14 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
60 compresse rivestite con film  
84 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film  
98 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film  
10 × 1 compresse rivestite con film  
50 × 1 compresse rivestite con film  
100 × 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

|                  |                                      |
|------------------|--------------------------------------|
| EU/1/16/1152/003 | 10 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/004 | 14 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/005 | 28 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/006 | 30 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/007 | 56 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/008 | 60 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/009 | 84 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/010 | 90 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/011 | 98 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/012 | 100 compresse rivestite con film     |
| EU/1/16/1152/013 | 10 × 1 compresse rivestite con film  |
| EU/1/16/1152/014 | 50 × 1 compresse rivestite con film  |
| EU/1/16/1152/015 | 100 × 1 compresse rivestite con film |

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Roteas 30 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

|  |
|--|
| <b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b> |
|--|

PC  
SN  
NN

|  |
|--|
| <b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>BLISTER DA 10 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 30 MG</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b> |
|--|

Roteas 30 mg compresse rivestite con film  
edoxaban

|   |
|---|
| <b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|---|

Berlin-Chemie (logo)

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DI SCADENZA</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. NUMERO DI LOTTO</b> |
|---------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ALTRO</b> |
|-----------------|

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****BLISTER DA 14 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 30 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Roteas 30 mg compresse rivestite con film  
edoxaban

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Berlin-Chemie (logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

lun., mar., mer., gio., ven., sab., dom.



|  |
|--|
| <b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>BLISTER A DOSE UNITARIA DA 10 × 1 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 30 MG</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b> |
|--|

Roteas 30 mg compresse rivestite con film  
edoxaban

|   |
|---|
| <b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|---|

Berlin-Chemie (logo)

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DI SCADENZA</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. NUMERO DI LOTTO</b> |
|---------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ALTRO</b> |
|-----------------|

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**SCATOLA ESTERNA ED ETICHETTA DEL FLACONE IN HDPE DA 30 MG**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Roteas 30 mg compresse rivestite con film  
edoxaban

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di edoxaban (come tosilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

90 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

|  |
|--|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|--|

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Germania

|  |
|--|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|--|

EU/1/16/1152/029      90 compresse rivestite con film      (Flacone in HDPE)

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto

|   |
|---|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---|

Medicinale soggetto a prescrizione medica. (Pertinente solo per l'etichetta del flacone)

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

Roteas 30 mg (pertinente solo per la scatola esterna, non pertinente per l'etichetta del flacone)

|   |
|---|
| <b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b> |
|---|

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. (Pertinente solo per la scatola esterna, non pertinente per l'etichetta del flacone)

|  |
|--|
| <b>18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI</b> |
|--|

PC (pertinente solo per la scatola esterna, non pertinente per l'etichetta del flacone)  
SN (pertinente solo per la scatola esterna, non pertinente per l'etichetta del flacone)  
NN (pertinente solo per la scatola esterna, non pertinente per l'etichetta del flacone)

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE DA 60 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Roteas 60 mg compresse rivestite con film  
edoxaban

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di edoxaban (come tosilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film  
14 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
60 compresse rivestite con film  
84 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film  
98 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film  
10 × 1 compresse rivestite con film  
50 × 1 compresse rivestite con film  
100 × 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

|                  |                                      |
|------------------|--------------------------------------|
| EU/1/16/1152/016 | 10 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/017 | 14 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/018 | 28 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/019 | 30 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/020 | 56 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/021 | 60 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/022 | 84 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/023 | 90 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/024 | 98 compresse rivestite con film      |
| EU/1/16/1152/025 | 100 compresse rivestite con film     |
| EU/1/16/1152/026 | 10 × 1 compresse rivestite con film  |
| EU/1/16/1152/027 | 50 × 1 compresse rivestite con film  |
| EU/1/16/1152/028 | 100 × 1 compresse rivestite con film |

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Roteas 60 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

|  |
|--|
| <b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b> |
|--|

PC  
SN  
NN

|  |
|--|
| <b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>BLISTER DA 10 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 60 MG</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b> |
|--|

Roteas 60 mg compresse rivestite con film  
edoxaban

|   |
|---|
| <b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|---|

Berlin-Chemie (logo)

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DI SCADENZA</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. NUMERO DI LOTTO</b> |
|---------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ALTRO</b> |
|-----------------|

|  |
|--|
| <b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>BLISTER DA 14 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 60 MG</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b> |
|--|

Roteas 60 mg compresse rivestite con film  
edoxaban

|   |
|---|
| <b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|---|

Berlin-Chemie (logo)

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DI SCADENZA</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. NUMERO DI LOTTO</b> |
|---------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ALTRO</b> |
|-----------------|

lun., mar., mer., gio., ven., sab., dom.



|  |
|--|
| <b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>BLISTER A DOSE UNITARIA DA 10 × 1 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 60 MG</b> |
|--|

|  |
|--|
| <b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b> |
|--|

Roteas 60 mg compresse rivestite con film  
edoxaban

|   |
|---|
| <b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|---|

Berlin-Chemie (logo)

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DATA DI SCADENZA</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. NUMERO DI LOTTO</b> |
|---------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ALTRO</b> |
|-----------------|

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**SCATOLA ESTERNA ED ETICHETTA DEL FLACONE IN HDPE DA 60 MG**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Roteas 60 mg compresse rivestite con film  
edoxaban

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di edoxaban (come tosilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

90 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1152/030      90 compresse rivestite con film      (Flacone in HDPE)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica. (Pertinente solo per l'etichetta del flacone)

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Roteas 60 mg (pertinente solo per la scatola esterna, non pertinente per l'etichetta del flacone)

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. (Pertinente solo per la scatola esterna, non pertinente per l'etichetta del flacone)

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC (pertinente solo per la scatola esterna, non pertinente per l'etichetta del flacone)  
SN (pertinente solo per la scatola esterna, non pertinente per l'etichetta del flacone)  
NN (pertinente solo per la scatola esterna, non pertinente per l'etichetta del flacone)

|   |
|---|
| <b>SCHEDA DI ALLERTA PER IL/LA PAZIENTE</b> |
|---|

**SCHEDA DI ALLERTA PER IL/LA PAZIENTE****Roteas**

compresse rivestite con film

**edoxaban**

Porti sempre con sé questa scheda.

La consegna all'operatore sanitario, farmacista, chirurgo o dentista prima di qualsiasi trattamento o intervento medico.

**INFORMAZIONI SUL/LA PAZIENTE**

Nome del/la paziente:

Data di nascita:

In caso di emergenza, si prega di contattare:

Nome:

N. di telefono:

**DATI RELATIVI AL TRATTAMENTO**

(da completare a cura del medico)

Roteas è stato prescritto a una dose una volta al giorno di                      mg

Data di inizio della terapia:        /        (mm/aa)

Gruppo sanguigno:

Altri medicinali/condizioni cliniche:

**INFORMAZIONI SUL MEDICO PRESCRITTORE**

Per maggiori informazioni o in caso di emergenza, si prega di contattare:

Nome del medico:

Numero di telefono, timbro dello studio medico:

Firma del medico:

**INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI**

- Roteas è un anticoagulante orale, inibitore del fattore Xa.
- Quando ci si deve sottoporre a una procedura invasiva, si deve interrompere il trattamento con Roteas almeno 24 ore prima e usare opportuna cautela.
- Roteas può aumentare il rischio di emorragia. In caso di emorragia clinicamente significativa, interrompere immediatamente il trattamento.

- I test di coagulazione quali rapporto internazionale normalizzato (INR), tempo di protrombina (PT) e tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) non sono utili per misurare l'effetto di Roteas. Tuttavia, un dosaggio calibrato dell'anti-fattore Xa può essere d'aiuto nella decisione clinica.

Per maggiori informazioni, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Berlin-Chemie [LOGO]

## INFORMAZIONI SUL TRATTAMENTO

Le è stato prescritto Roteas, un medicinale anticoagulante, che fluidifica il sangue e aiuta a prevenire la formazione di coaguli. È importante usare il medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico.

- Se dimentica una dose, la prenda immediatamente e continui poi il giorno seguente come al solito. Non prenda nello stesso giorno una dose doppia rispetto a quella prescritta.
- Non inizi a prendere altri medicinali (inclusi quelli da banco) senza consultare il medico.
- Non interrompa il trattamento con Roteas senza consultare il medico perché questo può aumentare il rischio di sviluppare coaguli di sangue.
- Legga il foglio illustrativo accluso ad ogni confezione di Roteas.

## QUANDO CONSULTARE IL MEDICO

### RISCHIO DI EMORRAGIA

L'assunzione di un medicinale anticoagulante come Roteas può aumentare il rischio di emorragia. È importante perciò prestare attenzione ai possibili segni e sintomi di emorragia e contattare **immediatamente** il medico se si notano:

- lividi o emorragia sotto la pelle
- presenza di sangue nelle urine
- emissione di sangue con la tosse
- emissione di sangue o materiale che somiglia a caffè macinato con il vomito
- sanguinamento dal naso o ferite che sanguinano per molto tempo
- feci color catrame
- capogiri o mal di testa improvviso
- stanchezza inspiegabile
- sanguinamento vaginale anomalo, incluse mestruazioni più abbondanti o prolungate

Informi il medico se si manifestano sintomi insoliti.

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

**Roteas 15 mg compresse rivestite con film**  
**Roteas 30 mg compresse rivestite con film**  
**Roteas 60 mg compresse rivestite con film**  
edoxaban

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Roteas e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Roteas
3. Come prendere Roteas
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Roteas
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Roteas e a cosa serve**

Roteas contiene il principio attivo edoxaban e appartiene a un gruppo di medicinali chiamati anticoagulanti. Questo medicinale aiuta a prevenire la formazione di coaguli di sangue. Agisce bloccando l'attività del fattore Xa, che è un importante componente della coagulazione del sangue.

Roteas è usato negli adulti:

- **per prevenire la formazione di coaguli di sangue nel cervello (ictus) e in altri vasi sanguigni dell'organismo** in presenza di un'anomalia del ritmo cardiaco chiamata fibrillazione atriale non valvolare e almeno un fattore di rischio supplementare, come insufficienza cardiaca, precedente ictus o pressione arteriosa alta;
- **per trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) e nei vasi sanguigni dei polmoni** (embolia polmonare) e per **prevenire che i coaguli di sangue si riformino** nei vasi sanguigni delle gambe e/o dei polmoni.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Roteas**

##### **Non prenda Roteas**

- se è allergico a edoxaban o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha emorragie in corso;
- se ha una malattia o condizione che aumenta il rischio di gravi sanguinamenti (ad es. ulcere dello stomaco, lesioni o sanguinamenti nel cervello, o recenti interventi chirurgici al cervello o agli occhi);
- se sta prendendo altri medicinali per prevenire la coagulazione (ad es. warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban o eparine), tranne nel caso di cambiamento di terapia anticoagulante o quando sta ricevendo eparine attraverso un catetere venoso o arterioso per tenerlo aperto;
- se ha una malattia del fegato che aumenta il rischio di sanguinamento;
- se ha la pressione arteriosa alta non controllata;

- durante la gravidanza o l'allattamento.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Roteas

- se ha un aumentato rischio di emorragie, come può essere in caso di presenza di una qualsiasi delle condizioni seguenti:
  - malattia dei reni in fase avanzata o se è sottoposto a dialisi;
  - grave malattia del fegato;
  - disturbi della coagulazione;
  - un disturbo ai vasi sanguigni del fondo dell'occhio (retinopatia);
  - sanguinamento recente nel cervello (emorragia intracranica o intracerebrale);
  - problemi con i vasi sanguigni del cervello o della colonna vertebrale;
- se ha una valvola cardiaca meccanica.

Roteas 15 mg deve essere usato solo quando si passa da Roteas 30 mg a un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin) (vedere paragrafo 3, Come prendere Roteas).

Faccia particolare attenzione con Roteas,

- se sa di avere una malattia chiamata sindrome antifosfolipidica (un disturbo del sistema immunitario che aumenta il rischio di coaguli nel sangue), informi il medico, che deciderà se è necessario cambiare la terapia.

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico,

- è molto importante prendere Roteas prima e dopo l'intervento esattamente nei tempi indicati dal medico. Se possibile, l'assunzione di Roteas deve essere interrotta almeno 24 ore prima di un intervento. Il medico deciderà quando riprendere il trattamento con Roteas. In situazioni di emergenza, il medico stabilirà le azioni appropriate da intraprendere riguardo a Roteas.

### **Bambini e adolescenti**

Roteas non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

### **Altri medicinali e Roteas**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

*Se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti:*

- alcuni medicinali contro le infezioni da funghi (ad es. ketoconazolo);
- medicinali per il trattamento di anomalie del battito cardiaco (ad es. dronedarone, chinidina, verapamil);
- altri medicinali per ridurre la coagulazione del sangue (ad es. eparina, clopidogrel o antagonisti della vitamina K, come warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o dabigatran, rivaroxaban, apixaban);
- antibiotici (ad es. eritromicina, claritromicina);
- medicinali per prevenire il rigetto dell'organo dopo un trapianto (ad es. ciclosporina);
- medicinali anti-infiammatori e anti-dolorifici (ad es. naprossene o acido acetilsalicilico);
- medicinali antidepressivi denominati inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina.

**Se una delle condizioni descritte la riguarda, informi il medico** prima di prendere Roteas, perché questi medicinali possono aumentare gli effetti di Roteas e la possibilità che si verifichi un sanguinamento indesiderato. Il medico deciderà se deve essere trattato con Roteas e se deve essere tenuto sotto osservazione.



*Se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti:*

- alcuni medicinali per il trattamento dell'epilessia (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital);
- iperico/erba di San Giovanni, un prodotto di origine vegetale usato per il trattamento dell'ansia e della depressione lieve;
- rifampicina, un medicinale antibiotico.

**Se una delle condizioni descritte la riguarda, informi il medico** prima di prendere Roteas, poiché gli effetti di Roteas possono essere ridotti. Il medico deciderà se deve essere trattato con Roteas e se deve essere tenuto sotto osservazione.

### **Gravidanza e allattamento**

Non prenda Roteas se è in gravidanza o se sta allattando con latte materno. Se esiste la possibilità che lei possa iniziare una gravidanza, utilizzi un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento con Roteas. Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Roteas, informi immediatamente il medico, che deciderà come procedere.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Roteas non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **3. Come prendere Roteas**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Dose da assumere**

La dose raccomandata è una compressa da **60 mg** una volta al giorno.

- **Se la funzionalità renale è compromessa**, il medico può decidere di ridurre la dose a una compressa da **30 mg** una volta al giorno;
- **se il peso corporeo è pari o inferiore a 60 kg**, la dose raccomandata è una compressa da **30 mg** una volta al giorno;
- **se il medico ha prescritto medicinali noti come inibitori della P-gp**: ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo, la dose raccomandata è una compressa da **30 mg** una volta al giorno.

### **Come prendere la compressa**

Ingerisca la compressa, preferibilmente con acqua.

Roteas può essere assunto con o senza cibo.

Se ha difficoltà a ingerire la compressa intera, si rivolga al medico per conoscere gli altri modi in cui assumere Roteas. La compressa può essere frantumata e miscelata con acqua o purea di mele immediatamente prima dell'assunzione. Se necessario, il medico può somministrarle la compressa frantumata di Roteas anche attraverso un sondino nel naso (sondino nasogastrico) o nello stomaco (sondino gastrico).

### **Il medico può modificare il trattamento anticoagulante come segue:**

*Passaggio da antagonisti della vitamina K (AVK) (ad es. warfarin) a Roteas*

Interrompa il trattamento con l'antagonista della vitamina K (ad es. warfarin). Il medico dovrà eseguire delle analisi del sangue e le spiegherà quando iniziare a prendere Roteas.

*Passaggio da anticoagulanti orali diversi dagli AVK (dabigatran, rivaroxaban o apixaban) a Roteas*  
Interrompa il trattamento con i medicinali precedenti (ad es. dabigatran, rivaroxaban o apixaban) e inizi a prendere Roteas nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva.

*Passaggio da anticoagulanti per via parenterale (ad es. eparina) a Roteas*  
Interrompa il trattamento con l'anticoagulante (ad es. eparina) e inizi a prendere Roteas nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di anticoagulante.

*Passaggio da Roteas ad antagonisti della vitamina K (ad es. warfarin)*

Se sta assumendo Roteas da 60 mg:

Il medico le chiederà di ridurre la dose di Roteas a una compressa da 30 mg una volta al giorno e di assumerla insieme a un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin). Il medico dovrà eseguire delle analisi del sangue e le spiegherà quando smettere di prendere Roteas.

Se sta assumendo Roteas da 30 mg (dose ridotta):

Il medico le chiederà di ridurre la dose di Roteas a una compressa da 15 mg una volta al giorno e di assumerla insieme a un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin). Il medico dovrà eseguire delle analisi del sangue e le spiegherà quando smettere di prendere Roteas.

*Passaggio da Roteas ad anticoagulanti orali diversi dagli AVK (dabigatran, rivaroxaban o apixaban)*

Interrompa il trattamento con Roteas e inizi a prendere l'anticoagulante diverso dagli AVK (ad es. dabigatran, rivaroxaban o apixaban) nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di Roteas.

*Passaggio da Roteas ad anticoagulanti per via parenterale (ad es. eparina)*

Interrompa il trattamento con Roteas e inizi l'anticoagulante per via parenterale (ad es. eparina) nel momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di Roteas.

### **Pazienti sottoposti a cardioversione:**

Se il battito cardiaco anomalo deve essere normalizzato mediante una procedura chiamata cardioversione, prenda Roteas secondo i tempi indicati dal medico per prevenire la formazione di coaguli di sangue nel cervello e in altri vasi sanguigni nell'organismo.

### **Se prende più Roteas di quanto deve**

Informi immediatamente il medico se ha preso troppe compresse di Roteas.

Se ha assunto una dose di Roteas superiore a quella raccomandata può avere un rischio maggiore di sanguinamento.

### **Se dimentica di prendere Roteas**

Prenda la compressa immediatamente e continui poi il giorno seguente con l'assunzione della compressa una volta al giorno, come al solito. Non prenda una dose doppia nello stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Roteas**

Non interrompa il trattamento con Roteas senza avere consultato prima il medico, perché Roteas serve a trattare e a prevenire malattie gravi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come altri medicinali simili (medicinali che riducono la coagulazione del sangue), Roteas può causare sanguinamento che può essere pericoloso per la vita. In alcuni casi il sanguinamento può non essere evidente.

Se compare un qualsiasi evento di sanguinamento che non si risolve da solo, o se compaiono segni di sanguinamento eccessivo (debolezza inusuale, stanchezza, pallore, capogiro, mal di testa o gonfiori di origine sconosciuta), consulti immediatamente il medico.

Il medico potrà decidere di tenerla sotto stretta osservazione o di modificare il medicinale.

#### **Elenco generale di possibili effetti indesiderati:**

**Comune** (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- mal di stomaco;
- prove di funzionalità del fegato anormali;
- sanguinamento dalla pelle o sotto la pelle;
- anemia (bassi livelli di globuli rossi);
- sanguinamento dal naso;
- sanguinamento dalla vagina;
- eruzione cutanea;
- sanguinamento nell'intestino;
- sanguinamento dalla bocca e/o dalla gola;
- presenza di sangue nelle urine;
- sanguinamento a seguito di lesione (puntura);
- sanguinamento nello stomaco;
- capogiro;
- sensazione di star male;
- mal di testa;
- sensazione di prurito.

**Non comune** (può manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- sanguinamento negli occhi;
- sanguinamento da una ferita a seguito di intervento chirurgico;
- emissione di sangue con la tosse;
- sanguinamento nel cervello;
- altri tipi di sanguinamento;
- ridotto numero di piastrine nel sangue (che può influire sulla coagulazione);
- reazione allergica;
- orticaria.

**Raro** (può manifestarsi fino a 1 persona su 1 000)

- sanguinamento nei muscoli;
- sanguinamento nelle articolazioni;
- sanguinamento nell'addome;
- sanguinamento nel cuore;
- sanguinamento all'interno del cranio;
- sanguinamento a seguito di procedura chirurgica;
- shock allergico;
- gonfiore in qualsiasi parte del corpo dovuto a reazione allergica.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- sanguinamento nel rene, a volte con presenza di sangue nelle urine, con conseguente incapacità dei reni di funzionare correttamente (nefropatia da anticoagulanti).

## Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Roteas

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sul flacone dopo Scad. e su ciascun blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Roteas

- Il principio attivo è edoxaban (come tosilato).

#### Roteas 15 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 15 mg di edoxaban (come tosilato).

#### Roteas 30 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 30 mg di edoxaban (come tosilato).

#### Roteas 60 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 60 mg di edoxaban (come tosilato).

- Gli altri componenti sono:

#### Roteas 15 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa: mannitolo (E421), amido pregelatinizzato, crospovidone (E1202), idrossipropilcellulosa (E463), magnesio stearato (E470b).

Film di rivestimento: ipromellosa (E464), macrogol (8000), titanio diossido (E171), talco (E553b), cera carnauba, ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172).

#### Roteas 30 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa: mannitolo (E421), amido pregelatinizzato, crospovidone (E1202), idrossipropilcellulosa (E463), magnesio stearato (E470b).

Film di rivestimento: ipromellosa (E464), macrogol (8000), titanio diossido (E171), talco (E553b), cera carnauba, ferro ossido rosso (E172).

#### Roteas 60 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa: mannitolo (E421), amido pregelatinizzato, crospovidone (E1202), idrossipropilcellulosa (E463), magnesio stearato (E470b).

Film di rivestimento: ipromellosa (E464), macrogol (8000), titanio diossido (E171), talco (E553b), cera carnauba, ferro ossido giallo (E172).

## **Descrizione dell'aspetto di Roteas e contenuto della confezione**

Roteas 15 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore arancione, di forma rotonda (6,7 mm di diametro), con "DSC L15" impresso su un lato.

Sono fornite in blister in confezioni di cartone da 10 compresse rivestite con film, o in blister divisibili per dose unitaria in confezioni di cartone da 10 × 1 compresse rivestite con film.

Roteas 30 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore rosa, di forma rotonda (8,5 mm di diametro), con "DSC L30" impresso su un lato.

Sono fornite in blister in confezioni di cartone da 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film, o in blister divisibili per dose unitaria in confezioni di cartone da 10 × 1, 50 × 1 o 100 × 1 compresse rivestite con film, o in flaconi da 90 compresse rivestite con film.

Roteas 60 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo, di forma rotonda (10,5 mm di diametro), con "DSC L60" impresso su un lato.

Sono fornite in blister in confezioni di cartone da 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film, o in blister divisibili per dose unitaria in confezioni di cartone da 10 × 1, 50 × 1 o 100 × 1 compresse rivestite con film, o in flaconi da 90 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Germania

### **Produttore**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

"Берлин-Хеми/А. Менадини  
България" ЕООД  
тел.: +359 2 454 0950

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Sverige**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.