

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Roteas 15 mg comprimidos revestidos por película
Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película
Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Roteas 15 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película de 15 mg contém 15 mg de edoxabano (sob a forma de tosilato).

Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película de 30 mg contém 30 mg de edoxabano (sob a forma de tosilato).

Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película de 60 mg contém 60 mg de edoxabano (sob a forma de tosilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película

Roteas 15 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película cor de laranja, redondos (6,7 mm de diâmetro), com a gravação “DSC L15”.

Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película cor-de-rosa, redondos (8,5 mm de diâmetro), com a gravação “DSC L30”.

Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película amarelos, redondos (10,5 mm de diâmetro), com a gravação “DSC L60”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Roteas é indicado na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular (FANV), com um ou mais fatores de risco, tais como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥ 75 anos, diabetes *mellitus*, AVC ou ataque isquémico transitório (AIT) prévios.

Roteas é indicado no tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e da embolia pulmonar (EP) e na prevenção da TVP e da EP recorrentes em adultos (ver secção 4.4 para doentes com EP hemodinamicamente instáveis).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Prevenção de AVC e embolismo sistémico

A dose recomendada é de 60 mg de edoxabano, uma vez por dia.

A terapêutica com edoxabano em doentes com FANV deve ser continuada a longo prazo.

Tratamento da TVP, tratamento da EP e prevenção da TVP e da EP recorrentes (TEV)

A dose recomendada é de 60 mg de edoxabano, uma vez por dia, após a utilização inicial de um anticoagulante parentérico durante, pelo menos, 5 dias (ver secção 5.1). O edoxabano e o anticoagulante parentérico inicial não devem ser administrados simultaneamente.

A duração da terapêutica para o tratamento da TVP e da EP (tromboembolismo venoso [TEV]), e prevenção do TEV recorrente deve ser individualizada após uma avaliação cuidadosa do benefício do tratamento relativamente ao risco de hemorragia (ver secção 4.4). Uma duração curta da terapêutica (de, pelo menos, 3 meses) deve basear-se em fatores de risco transitórios (p. ex., cirurgia recente, traumatismo, imobilização), sendo que durações mais prolongadas devem basear-se em fatores de risco permanentes ou em TVP ou EP idiopáticas.

Na FANV e no TEV, a dose recomendada é de 30 mg de edoxabano, uma vez por dia, em doentes com um ou mais dos fatores clínicos seguintes:

- Compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina (ClCr) 15 - 50 ml/min)
- Baixo peso corporal ≤ 60 kg
- Utilização concomitante dos seguintes inibidores da glicoproteína-P (gp-P): ciclosporina, dronedarona, eritromicina ou cetoconazol.

Tabela 1: Resumo da posologia na FANV e no TEV (TVP e EP)

| Resumo do guia posológico | | |
|--|---|------------------------------------|
| Dose recomendada | | 60 mg de edoxabano uma vez por dia |
| Recomendação de dose para doentes com um ou mais dos seguintes fatores clínicos: | | |
| Compromisso renal | <i>Moderado ou grave (ClCr 15 – 50 ml/min)</i> | 30 mg de edoxabano uma vez por dia |
| Peso corporal baixo | ≤ 60 kg | |
| Inibidores da gp-P | <i>Ciclosporina, dronedarona, eritromicina, cetoconazol</i> | |

Dose esquecida

Em caso de ocorrer esquecimento de uma dose de edoxabano, esta deve ser imediatamente tomada, prosseguindo-se, no dia seguinte, com a toma de uma vez por dia, conforme recomendado. O doente não deve tomar o dobro da dose prescrita no mesmo dia para compensar uma dose em falta.

Alteração da terapêutica de e para edoxabano

A terapêutica anticoagulante continuada é importante em doentes com FANV e TEV. No entanto, podem existir situações que exijam uma alteração da terapêutica anticoagulante (Tabela 2).

Tabela 2: Alteração do tratamento anticoagulante na FANV e no TEV (TVP e EP)

| Alteração para edoxabano | | |
|---|-----------|--|
| De | Para | Recomendação |
| Antagonista da vitamina K (AVK) | Edoxabano | Descontinuar o AVK e iniciar o edoxabano quando a razão normalizada internacional (INR) for $\leq 2,5$. |
| Anticoagulantes orais que não os AVK <ul style="list-style-type: none">• dabigatrano• rivaroxabano• apixabano | Edoxabano | Descontinuar o dabigatrano, rivaroxabano ou apixabano e iniciar o edoxabano aquando da dose seguinte do anticoagulante oral (ver secção 5.1). |
| Anticoagulantes parentéricos | Edoxabano | Estes medicamentos não devem ser administrados concomitantemente. Anticoagulante subcutâneo (i.e. heparina de baixo peso molecular [HBPM], fondaparinux): descontinuar o anticoagulante subcutâneo e iniciar o edoxabano aquando da dose seguinte programada do anticoagulante subcutâneo. |
| | | Heparina não fracionada intravenosa (HNF): descontinuar a perfusão e iniciar o edoxabano 4 horas mais tarde. |

| Alteração de edoxabano | | |
|------------------------|------|---|
| De | Para | Recomendação |
| Edoxabano | AVK | <p>Existe potencial para a ocorrência de uma anticoagulação inadequada durante a transição do edoxabano para o AVK. Deve ser assegurada uma anticoagulação contínua adequada durante qualquer transição para um anticoagulante alternativo.</p> <p><i>Opção oral:</i> nos doentes que estão a receber uma dose de 60 mg, administrar uma dose de edoxabano de 30 mg, uma vez por dia, juntamente com uma dose adequada de AVK.</p> <p>Para os doentes que estão a receber uma dose de 30 mg (devido à presença de, pelo menos, um dos seguintes fatores clínicos: compromisso renal moderado a grave (CICr 15 – 50 ml/min), peso corporal baixo ou utilização concomitante de certos inibidores da gp-P), administrar uma dose de edoxabano de 15 mg, uma vez por dia, juntamente com uma dose apropriada de AVK.</p> <p>Os doentes não deverão receber uma dose de carga do AVK, de modo a atingirem rapidamente uma INR estável entre 2 e 3. Recomenda-se que seja tida em consideração a dose de manutenção do AVK e se o doente estava a receber terapêutica anterior com um AVK, ou a utilização de um algoritmo de tratamento válido com um AVK que tenha em conta a INR, de acordo com a prática local.</p> <p>Assim que se atingir uma $INR \geq 2,0$, o edoxabano deve ser descontinuado. A maior parte dos doentes (85%) deverá conseguir atingir uma $INR \geq 2,0$ no período de 14 dias após a administração concomitante de edoxabano e do AVK. Após 14 dias, recomenda-se que o edoxabano seja descontinuado e que o AVK continue a ser titulado por forma a alcançar-se uma INR entre 2 e 3.</p> <p>Recomenda-se que durante os primeiros 14 dias de terapêutica concomitante, a INR seja determinada pelo menos 3 vezes, imediatamente antes de tomar a dose diária de edoxabano, para minimizar a influência do edoxabano nas determinações da INR. A administração concomitante de edoxabano e de um AVK pode aumentar a INR até 46%, após a administração da dose de edoxabano.</p> <p><i>Opção parentérica:</i> descontinuar o edoxabano e administrar um anticoagulante parentérico e um AVK aquando da dose seguinte programada de edoxabano. Assim que se atingir um INR estável $\geq 2,0$, o anticoagulante parentérico deve ser descontinuado, devendo prosseguir-se com o AVK.</p> |

| Alteração de edoxabano | | |
|------------------------|---|---|
| De | Para | Recomendação |
| Edoxabano | Outros anticoagulantes orais que não os AVK | Descontinuar o edoxabano e iniciar o anticoagulante não AVK aquando da dose seguinte programada de edoxabano. |
| Edoxabano | Anticoagulantes parentéricos | Estes medicamentos não devem ser administrados concomitantemente. Descontinuar o edoxabano e iniciar o anticoagulante parentérico aquando da dose seguinte programada de edoxabano. |

Populações especiais

População idosa

Não é necessária uma redução da dose (ver secção 5.2).

Compromisso renal

A função renal deve ser avaliada em todos os doentes calculando a ClCr antes de se iniciar o tratamento com edoxabano, de modo a excluir os doentes com doença renal em fase terminal (i.e. ClCr < 15 ml/min), de modo a utilizar-se a dose correta de edoxabano em doentes com uma ClCr 15 – 50 ml/min (30 mg uma vez por dia), em doentes com ClCr > 50 ml/min (60 mg uma vez por dia) e quando se está a tomar a decisão de utilizar edoxabano em doentes com um aumento da ClCr (ver secção 4.4).

A função renal também deve ser avaliada quando se suspeitar que houve uma alteração da função renal durante o tratamento (p. ex. hipovolemia, desidratação e em caso de utilização concomitante de certos medicamentos).

O método utilizado para estimar a função renal (ClCr em ml/min) durante o desenvolvimento clínico do edoxabano foi o método de Cockcroft-Gault. A fórmula é a seguinte:

- Para a creatinina em µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{idade [anos]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ se for do sexo feminino})}{\text{creatinina sérica } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Para a creatinina em mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{idade [anos]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ se for do sexo feminino})}{72 \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}}$$

Este método é recomendado ao avaliar-se a ClCr dos doentes antes e durante o tratamento com edoxabano.

A dose recomendada em doentes com compromisso renal ligeiro (ClCr > 50 – 80 ml/min) é de 60 mg de edoxabano, uma vez por dia.

A dose recomendada em doentes com compromisso renal moderado ou grave (ClCr 15 – 50 ml/min) é de 30 mg de edoxabano, uma vez por dia (ver secção 5.2).

A utilização de edoxabano não é recomendada em doentes com doença renal em fase terminal (DRT) (ClCr < 15 ml/min) ou a fazerem diálise (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

O edoxabano é contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante (ver secção 4.3).

O edoxabano não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a dose recomendada é de 60 mg de edoxabano, uma vez por dia (ver secção 5.2). O edoxabano deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 4.4.).

Os doentes com enzimas hepáticas elevadas (alanina aminotransferase [ALT] ou aspartato transaminase [AST] > 2 x limite superior do normal [LSN]) ou com uma bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN foram excluídos dos estudos clínicos. Consequentemente, o edoxabano deve ser utilizado com precaução nesta população (ver secções 4.4 e 5.2). Devem ser efetuadas análises à função hepática antes de se iniciar o edoxabano.

Peso corporal

Nos doentes com um peso corporal ≤ 60 kg, a dose recomendada é de 30 mg de edoxabano, uma vez por dia (ver secção 5.2).

Sexo

Não é necessária uma redução da dose (ver secção 5.2).

Utilização concomitante de Roteas com inibidores da glicoproteína P (gp-P)

Nos doentes que se encontram a receber Roteas concomitantemente com os seguintes inibidores da gp-P: ciclosporina, dronedarona, eritromicina ou cetoconazol, a dose recomendada é de 30 mg de Roteas, uma vez por dia (ver secção 4.5).

Não é necessário efetuar redução da dose em caso de utilização concomitante de amiodarona, quinidina ou verapamilo (ver secção 4.5).

A utilização de Roteas concomitantemente com outros inibidores da gp-P, incluindo inibidores da protease do VIH, não foi estudada.

Doentes submetidos a cardioversão

Roteas pode ser iniciado ou continuado em doentes que possam necessitar de cardioversão. Na cardioversão orientada por ecocardiograma transesofágico (ETE) em doentes não tratados anteriormente com anticoagulantes, o tratamento com Roteas deve ser iniciado, pelo menos, **2 horas** antes da cardioversão para assegurar uma anticoagulação adequada (ver secções 5.1 e 5.2). A cardioversão não deve ser efetuada mais de 12 horas após a dose de Roteas no dia do procedimento. **Para todos os doentes submetidos a cardioversão:** deve obter-se confirmação antes da cardioversão de que o doente tomou Roteas, conforme prescrito. As decisões sobre o início e a duração do tratamento devem seguir as diretrizes estabelecidas para o tratamento anticoagulante em doentes submetidos a cardioversão.

População pediátrica

O edoxabano não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes desde o nascimento até aos 18 anos de idade, com acontecimento de TEV (EP e/ou TVP) confirmado, dado que a eficácia não foi estabelecida. Os dados disponíveis em doentes com TEV encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo de administração

Via oral.

O edoxabano pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

Para os doentes que não são capazes de engolir comprimidos inteiros, os comprimidos de Roteas podem ser esmagados e misturados com água ou puré de maçã e administrados imediatamente por via oral (ver secção 5.2).

Como alternativa, os comprimidos de Roteas podem ser esmagados e suspensos numa pequena quantidade de água e administrados imediatamente através de uma sonda nasogástrica ou sonda de gastrostomia, após o qual esta deverá ser irrigada com água (ver secção 5.2). Os comprimidos de Roteas esmagados são estáveis em água e puré de maçã durante um máximo de 4 horas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hemorragia ativa clinicamente significativa.

Doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante.

Lesão ou afeção que se considere como estando associada a um risco significativo de hemorragia *major*. Isto pode incluir úlceras gastrointestinais atuais ou recentes, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia, lesão recente no cérebro ou na espinal medula, cirurgia cerebral, espinal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou conhecimento de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares intraespinais ou intracerebrais *major*.

Hipertensão grave não controlada.

Tratamento concomitante com qualquer outro anticoagulante, como por exemplo, a HNF, HBPM (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orais (varfarina, dabigatrano etexilato, rivaroxabano, apixabano, etc.), exceto em caso de circunstâncias específicas de alteração da terapêutica anticoagulante oral (ver secção 4.2) ou quando a HNF for administrada em doses necessárias para manter um cateter central venoso ou arterial abertos (ver secção 4.5).

Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O edoxabano 15 mg não é indicado como monoterapia já que poderá resultar numa diminuição da eficácia. É indicado apenas no processo de alteração do edoxabano 30 mg (doentes com um ou mais fatores clínicos de aumento da exposição; ver tabela 1) para um AVK, juntamente com uma dose apropriada de AVK (ver tabela 2, secção 4.2).

Risco hemorrágico

O edoxabano aumenta o risco de hemorragia e pode causar hemorragias graves, potencialmente fatais. Tal como com outros anticoagulantes, recomenda-se que o edoxabano seja utilizado com precaução em doentes com um risco aumentado de hemorragia. A administração de edoxabano deve ser interrompida se ocorrer hemorragia grave (ver secções 4.8 e 4.9).

Nos estudos clínicos, foram observadas com maior frequência hemorragias das mucosas (p. ex.: epistaxe, gastrointestinal, genitourinária) e anemia durante o tratamento prolongado com edoxabano, em comparação com o tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, análises laboratoriais da hemoglobina/hematócrito podem ser uma mais-valia para detetar hemorragias ocultas, quando necessário.

Diversos subgrupos de doentes, conforme detalhado em seguida, apresentam um risco aumentado de hemorragia. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de complicações hemorrágicas e anemia após o início do tratamento (ver secção 4.8). Qualquer redução inexplicável da hemoglobina ou da tensão arterial deve conduzir à pesquisa de um local hemorrágico.

O efeito anticoagulante do edoxabano não pode ser monitorizado com segurança através de análises laboratoriais padrão.

Não está disponível um agente de reversão anticoagulante específico para o edoxabano (ver secção 4.9).

A hemodiálise não contribui de forma significativa para a eliminação do edoxabano (ver secção 5.2).

Idosos

A coadministração de edoxabano com ácido acetilsalicílico (AAS) em doentes idosos deve ser feita com precaução devido ao risco potencialmente mais elevado de hemorragia (ver secção 4.5).

Compromisso renal

A área sob a curva (AUC) plasmática em indivíduos com compromisso renal ligeiro ($\text{ClCr} > 50 - 80 \text{ ml/min}$), moderado ($\text{ClCr} 30 - 50 \text{ ml/min}$) e grave ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$, mas que não estão a fazer diálise) aumentou 32%, 74% e 72%, respetivamente, em relação aos indivíduos com função renal normal (ver secção 4.2 para redução da dose).

Roteas não é recomendado em doentes com doença renal em fase terminal ou a fazerem diálise (ver secções 4.2 e 5.2).

Função renal na FANV

Observou-se uma tendência para uma redução da eficácia com o aumento da ClCr para o edoxabano em comparação com a varfarina bem controlada (ver secção 5.1 para o ENGAGE AF-TIMI 48 e dados adicionais do E314 e ETNA-AF).

O edoxabano deve ser utilizado em doentes com FANV e com uma ClCr elevada apenas após uma avaliação cuidadosa do risco tromboembólico e hemorrágico individual.

Avaliação da função renal: a ClCr deve ser monitorizada no início do tratamento em todos os doentes e posteriormente, quando clinicamente indicado (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

O edoxabano não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 5.2).

O edoxabano deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 4.2).

Os doentes com valores elevados de enzimas hepáticas ($\text{ALT/AST} > 2 \times \text{LSN}$) ou com uma bilirrubina total $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ foram excluídos dos estudos clínicos. Consequentemente, o edoxabano deve ser utilizado com precaução nesta população (ver secções 4.2 e 5.2). Antes de se iniciar o edoxabano, devem ser efetuadas análises à função hepática. Recomenda-se uma monitorização hepática periódica nos doentes que se encontram em tratamento com edoxabano durante mais de 1 ano.

Descontinuação em cirurgias e outras intervenções

Se for necessário descontinuar a anticoagulação para reduzir o risco de hemorragia em procedimentos cirúrgicos ou outros, o tratamento com edoxabano deve ser interrompido logo que possível e, de preferência, pelo menos 24 horas antes do procedimento.

Ao decidir-se se um procedimento deve ser atrasado até 24 horas após a última dose de edoxabano, deve ponderar-se o aumento do risco de hemorragia relativamente à urgência da intervenção. Após o procedimento cirúrgico, ou outro procedimento, o edoxabano deve ser reiniciado logo que esteja estabelecida uma hemostase adequada, tendo em consideração que o tempo até início do efeito terapêutico anticoagulante do edoxabano é de 1 – 2 horas. Se não for possível administrar

medicamentos orais durante ou após a intervenção cirúrgica, pode considerar-se a administração de um anticoagulante parentérico e, seguidamente, alterar para edoxabano oral uma vez por dia (ver secção 4.2).

Interação com outros medicamentos que afetam a hemostase

A utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase pode aumentar o risco de hemorragia. Estes incluem o AAS, inibidores plaquetários P2Y₁₂, outros agentes antitrombóticos, terapêutica fibrinolítica, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) crónicos (ver secção 4.5).

Válvulas cardíacas prostéticas e estenose mitral moderada a grave

O edoxabano não foi estudado em doentes com válvulas cardíacas mecânicas, em doentes durante os primeiros 3 meses após a implantação da válvula cardíaca bioprostética, com ou sem fibrilhação auricular, ou em doentes com estenose mitral moderada a grave. Por conseguinte, a utilização de edoxabano nestes doentes não é recomendada.

Doentes com EP hemodinamicamente instáveis ou doentes que requerem trombólise ou embolectomia pulmonar

O edoxabano não é recomendado como alternativa à HNF em doentes com embolia pulmonar que estão hemodinamicamente instáveis ou que possam receber trombólise ou embolectomia pulmonar, já que a segurança e eficácia do edoxabano não foram ainda estabelecidas nestas situações clínicas.

Doentes com cancro ativo

A eficácia e segurança do edoxabano no tratamento e/ou na prevenção do TEV em doentes com cancro ativo não foram estabelecidas.

Doentes com síndrome antifosfolipídica

Os anticoagulantes orais de ação direta (ACOAD), incluindo o edoxabano, não são recomendados em doentes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolipídica. O tratamento com ACOAD pode estar associado a um aumento das taxas de acontecimentos trombóticos recorrentes em comparação com a terapêutica com antagonistas da vitamina K, em especial para os doentes triplo-positivos (para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína I).

Parâmetros de coagulação laboratoriais

Embora o tratamento com edoxabano não necessite de monitorização de rotina, o seu efeito na anticoagulação pode ser estimado através de um ensaio quantitativo, calibrado, anti-Fator Xa (anti-FXa), o que poderá apoiar a fundamentação de decisões clínicas em situações particulares, tais como sobredosagem e cirurgia de emergência (ver também secção 5.2).

O edoxabano prolonga os testes de coagulação padrão tais como o tempo de protrombina (TP), INR e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), como resultado da inibição do Fator Xa (FXa). No entanto, as alterações observadas nestes testes de coagulação, na dose terapêutica esperada, são pequenas e sujeitas a um grau elevado de variabilidade, não sendo úteis na monitorização do efeito de anticoagulação do edoxabano.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O edoxabano é predominantemente absorvido no trato gastrointestinal (GI) superior. Desta forma, os medicamentos ou afeções que aumentam o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal têm o potencial de reduzir a dissolução e absorção do edoxabano.

Inibidores da gp-P

O edoxabano é um substrato para o transportador de efluxo gp-P. Em estudos de farmacocinética (PK), a administração concomitante de edoxabano com os inibidores da gp-P, ciclosporina, dronedarona, eritromicina, cetoconazol, quinidina ou verapamilo, resultou num aumento das concentrações plasmáticas do edoxabano. A utilização concomitante de edoxabano com ciclosporina, dronedarona, eritromicina ou cetoconazol requer uma redução da dose para 30 mg, uma vez por dia. Com base em dados clínicos, verifica-se que a utilização concomitante de edoxabano com quinidina, verapamilo ou amiodarona não requer redução da dose (ver secção 4.2).

A utilização de edoxabano com outros inibidores da gp-P, incluindo inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (VIH), não foi estudada.

Administrar 30 mg de edoxabano, uma vez por dia, durante a utilização concomitante com os seguintes inibidores da gp-P:

- *Ciclosporina*: a administração concomitante de uma dose única de 500 mg de ciclosporina com uma dose única de 60 mg de edoxabano aumentou a AUC e a concentração sérica máxima (C_{max}) do edoxabano em 73% e 74%, respetivamente.
- *Dronedarona*: 400 mg de dronedarona duas vezes por dia, durante 7 dias, com uma dose única concomitante de 60 mg de edoxabano, no dia 5, aumentou a AUC e a C_{max} do edoxabano em 85% e 46%, respetivamente.
- *Eritromicina*: 500 mg de eritromicina quatro vezes por dia, durante 8 dias, com uma dose única concomitante de 60 mg de edoxabano, no dia 7, aumentou a AUC e a C_{max} do edoxabano em 85% e 68%, respetivamente.
- *Cetoconazol*: 400 mg de cetoconazol uma vez por dia, durante 7 dias, com uma dose única concomitante de 60 mg de edoxabano, no dia 4, aumentou a AUC e a C_{max} do edoxabano em 87% e 89%, respetivamente.

Recomenda-se 60 mg de edoxabano, uma vez por dia, durante a utilização concomitante com os seguintes inibidores da gp-P:

- *Quinidina*: 300 mg de quinidina uma vez por dia, nos dias 1 e 4, e três vezes por dia, nos dias 2 e 3, com uma dose única concomitante de 60 mg de edoxabano, no dia 3, aumentou a AUC de 24 horas do edoxabano em 77% e a C_{max} em 85%, respetivamente.
- *Verapamilo*: 240 mg de verapamilo uma vez por dia, durante 11 dias, com uma dose única concomitante de 60 mg de edoxabano, no dia 10, aumentou a AUC e a C_{max} do edoxabano em, aproximadamente, 53%.
- *Amiodarona*: a coadministração de amiodarona 400 mg, uma vez por dia, com edoxabano 60 mg, uma vez por dia, aumentou a AUC em 40% e a C_{max} em 66%. Isto não foi considerado clinicamente significativo. No estudo ENGAGE AF-TIMI 48 na FANV, os resultados de eficácia e segurança foram semelhantes em indivíduos com e sem utilização concomitante de amiodarona.
- *Claritromicina*: a claritromicina (500 mg duas vezes por dia) durante 10 dias, com uma dose única concomitante de edoxabano 60 mg no dia 9, aumentou a AUC e a C_{max} do edoxabano em, aproximadamente, 53% e 27%, respetivamente.

Indutores da gp-P

A coadministração de edoxabano com o indutor da gp-P, rifampicina, originou uma redução na média da AUC do edoxabano e uma semivida mais curta, com possíveis reduções dos seus efeitos farmacodinâmicos. A utilização concomitante de edoxabano com outros indutores da gp-P (p. ex., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão) pode originar redução das concentrações

plasmáticas do edoxabano. O edoxabano deve ser utilizado com precaução quando coadministrado com indutores da gp-P.

Substratos da gp-P

Digoxina

60 mg de edoxabano uma vez por dia, nos dias 1 a 14, com administração concomitante de doses múltiplas diárias de 0,25 mg de digoxina duas vezes por dia (dias 8 e 9) e 0,25 mg uma vez por dia (dias 10 a 14) aumentou a C_{max} do edoxabano em 17%, sem produzir um efeito significativo na AUC ou na depuração renal no estado estacionário. Quando os efeitos do edoxabano na PK da digoxina foram também analisados, verificou-se que a C_{max} da digoxina aumentou em, aproximadamente, 28%, tendo a AUC aumentado em 7%, o que não foi considerado clinicamente relevante. Não é necessário alterar a dose de edoxabano quando este é administrado concomitantemente com a digoxina.

Anticoagulantes, inibidores da agregação plaquetária, AINEs e ISRS/IRSN

Anticoagulantes

A coadministração de edoxabano com outros anticoagulantes é contraindicada devido a um aumento do risco de hemorragia (ver secção 4.3).

AAS

A coadministração de AAS (100 mg ou 325 mg) e edoxabano aumentou o tempo de hemorragia relativamente a ambos os medicamentos utilizados isoladamente. A coadministração de doses elevadas de AAS (325 mg) aumentou a C_{max} e a AUC do edoxabano no estado estacionário em 35% e 32%, respetivamente. A utilização concomitante crónica de doses elevadas de AAS (325 mg) com edoxabano não é recomendada. A administração concomitante de doses superiores a 100 mg de AAS só deve ser efetuada sob supervisão médica.

Em estudos clínicos, foi permitida a utilização concomitante de AAS (doses baixas ≤ 100 mg/dia), outros agentes inibidores da agregação plaquetária e tienopiridinas, tendo resultado num aumento aproximadamente 2 vezes superior de hemorragia *major*, em comparação com a não utilização concomitante, embora, até certo grau, tenha sido semelhante nos grupos do edoxabano e da varfarina (ver secção 4.4). A coadministração de doses baixas de AAS (≤ 100 mg) não afetou a exposição máxima ou total do edoxabano, quer após a administração de uma dose única, quer no estado estacionário.

O edoxabano pode ser coadministrado com doses baixas de AAS (≤ 100 mg/dia).

Inibidores da agregação plaquetária

No estudo ENGAGE AF-TIMI 48 foi permitida a utilização concomitante de tienopiridinas (p. ex., clopidogrel) em monoterapia, tendo resultado num aumento clinicamente relevante da hemorragia, apesar do edoxabano estar associado a um menor risco de hemorragia, em comparação com a varfarina (ver secção 4.4).

A experiência existente com a utilização de edoxabano concomitantemente com terapêutica antiplaquetária dupla ou com agentes fibrinolíticos é muito limitada.

AINEs

A coadministração de naproxeno e edoxabano aumentou o tempo de hemorragia relativamente à utilização dos medicamentos isoladamente. O naproxeno não teve efeito na C_{max} e na AUC do edoxabano. Em estudos clínicos, a coadministração de AINEs resultou num aumento clinicamente relevante da hemorragia. A utilização crónica de AINEs concomitantemente com edoxabano não é recomendada.

ISRS/IRSN

Como com outros anticoagulantes, pode existir a possibilidade de os doentes apresentarem um risco acrescido de hemorragia em caso de utilização concomitante com ISRS ou IRSN devido ao seu efeito nas plaquetas (ver secção 4.4).

Efeito do edoxabano sobre outros medicamentos

Quando administrado concomitantemente com digoxina, o edoxabano aumentou a C_{\max} desta em 28%; contudo, a AUC não foi afetada. O edoxabano não teve efeito na C_{\max} e na AUC da quinidina.

Quando administrado concomitantemente com verapamilo, o edoxabano reduziu a C_{\max} e a AUC deste em 14% e 16%, respetivamente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar durante o tratamento com edoxabano.

Gravidez

A segurança e eficácia de edoxabano não foram estabelecidas em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido à potencial toxicidade reprodutiva, ao risco intrínseco de hemorragia e à evidência de que o edoxabano atravessa a placenta, Roteas é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

A segurança e eficácia de edoxabano não foram estabelecidas em mulheres que estão a amamentar. Os dados obtidos em animais indicam que o edoxabano é excretado no leite humano. Deste modo, Roteas é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3). Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica.

Fertilidade

Não se realizaram estudos específicos com edoxabano para avaliar os efeitos sobre a fertilidade no ser humano. Não se observaram quaisquer efeitos num estudo de fertilidade masculina e feminina realizado em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Roteas sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do edoxabano baseia-se em dois estudos de fase 3 (21 105 doentes com FANV e 8292 doentes com TEV (TVP e EP)) e na experiência pós-comercialização.

As reações adversas mais frequentemente notificadas associadas com o tratamento com edoxabano são epistaxe (7,7%), hematúria (6,9%) e anemia (5,3%).

As hemorragias podem ocorrer em qualquer local, podendo ser graves e até mesmo fatais (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

A tabela 3 fornece uma lista das reações adversas dos dois estudos de referência de fase 3, em doentes com TEV e FANV, combinadas para ambas as indicações e as reações adversas medicamentosas

identificadas pós-comercialização. As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos (CSO) e por frequência do MedDRA, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Lista de reações adversas para a FANV e TEV

| Classes de sistemas de órgãos | Frequência |
|---|-------------------|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | |
| Anemia | Frequente |
| Trombocitopenia | Pouco frequente |
| Doenças do sistema imunitário | |
| Hipersensibilidade | Pouco frequente |
| Reação anafilática | Raro |
| Edema alérgico | Raro |
| Doenças do sistema nervoso | |
| Tonturas | Frequente |
| Cefaleias | Frequente |
| Hemorragia intracraniana (HIC) | Pouco frequente |
| Hemorragia subaracnoideia | Raro |
| Afeções oculares | |
| Hemorragia conjuntival/hemorragia da esclera | Pouco frequente |
| Hemorragia intraocular | Pouco frequente |
| Cardiopatias | |
| Hemorragia pericárdica | Raro |
| Vasculopatias | |
| Outras hemorragias | Pouco frequente |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | |
| Epistaxe | Frequente |
| Hemoptise | Pouco frequente |
| Doenças gastrointestinais | |
| Dor abdominal | Frequente |
| Hemorragia do trato GI inferior | Frequente |
| Hemorragia do trato GI superior | Frequente |
| Hemorragia bucal/hemorragia da faringe | Frequente |
| Náuseas | Frequente |
| Hemorragia retroperitoneal | Raro |
| Afeções hepatobiliares | |
| Bilirrubinemia aumentada | Frequente |
| Gama-glutamyltransferase aumentada | Frequente |
| Fosfatase alcalina do sangue aumentada | Pouco frequente |
| Transaminases aumentadas | Pouco frequente |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | |
| Hemorragia cutânea dos tecidos moles | Frequente |
| Erupção cutânea | Frequente |
| Prurido | Frequente |
| Urticária | Pouco frequente |

| Classes de sistemas de órgãos | Frequência |
|--|-------------------|
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | |
| Hemorragia intramuscular (sem síndrome compartimental) | Raro |
| Hemorragia intra-articular | Raro |
| Doenças renais e urinárias | |
| Hematuria macroscópica/hemorragia uretral | Frequente |
| Nefropatia associada aos anticoagulantes | Desconhecida |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | |
| Hemorragia vaginal ¹ | Frequente |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | |
| Hemorragia no local de punção | Frequente |
| Exames complementares de diagnóstico | |
| Alterações das provas da função hepática | Frequente |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | |
| Hemorragia no local cirúrgico | Pouco frequente |
| Hemorragia subdural | Raro |
| Hemorragia devida ao procedimento | Raro |

¹ As taxas de notificação baseiam-se na população feminina dos estudos clínicos. Foram comunicadas com frequência hemorragias vaginais em mulheres com menos de 50 anos de idade, enquanto que as mesmas foram pouco frequentes em mulheres com mais de 50 anos.

Descrição das reações adversas selecionadas

Anemia hemorrágica

Devido ao modo de ação farmacológico, a utilização de edoxabano pode estar associada a um risco acrescido de hemorragia, oculta ou evidente, de qualquer tecido ou órgão, que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) irão variar de acordo com a localização e o grau ou a extensão da hemorragia e/ou anemia (ver secção 4.9). Nos estudos clínicos, foram observadas com maior frequência hemorragias das mucosas (p. ex.: epistaxe, gastrointestinal, genitourinária) e anemia durante o tratamento prolongado com edoxabano, comparativamente ao tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, análises laboratoriais da hemoglobina/hematócrito podem ser uma mais-valia para detetar hemorragias ocultas, quando considerado necessário. O risco de hemorragias pode estar aumentado em certos grupos de doentes, como por exemplo, os doentes com hipertensão arterial grave não controlada e/ou em tratamento concomitante afetando a hemostase (ver secção 4.4). A hemorragia menstrual pode estar intensificada e/ou prolongada. As complicações hemorrágicas poderão apresentar-se como fraqueza, palidez, tonturas, cefaleias ou edema inexplicável, dispneia e choque inexplicável. Foram notificadas com o edoxabano complicações secundárias conhecidas à hemorragia grave, tais como síndrome compartimental e insuficiência renal devidas à hipoperfusão ou nefropatia associada aos anticoagulantes. Por este motivo, ao avaliar-se o estado de qualquer doente tratado com anticoagulantes, deverá ser considerada a possibilidade de hemorragia.

População pediátrica

A segurança do edoxabano foi avaliada em dois estudos de fase 3 (Hokusai VTE PEDIATRICS e ENNOBLE-ATE) em doentes pediátricos desde o nascimento até menos de 18 anos de idade com TEV (286 doentes, 145 doentes tratados com edoxabano) e doenças cardíacas com risco de acontecimentos trombóticos (167 doentes, 109 doentes tratados com edoxabano). Em termos globais, o perfil de segurança em crianças foi semelhante ao que foi observado na população de doentes adultos (ver Tabela 3). No total, 16,6% dos doentes pediátricos tratados com edoxabano para o TEV tiveram reações adversas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com edoxabano pode originar hemorragia. A experiência com casos de sobredosagens é muito limitada.

Não está disponível um antídoto específico que antagonize o efeito farmacodinâmico do edoxabano.

Em caso de sobredosagem com edoxabano pode ser considerada a administração precoce de carvão ativado para reduzir a absorção. Esta recomendação baseia-se no tratamento padrão da sobredosagem medicamentosa e nos dados disponíveis para compostos semelhantes, dado que a utilização de carvão ativado para reduzir a absorção do edoxabano não foi especificamente estudada no programa clínico do edoxabano.

Controlo da hemorragia

Se ocorrer uma complicação hemorrágica num doente tratado com edoxabano, a administração seguinte de edoxabano deve ser adiada ou o tratamento interrompido, se se considerar adequado. O edoxabano tem uma semivida de, aproximadamente, 10 a 14 horas (ver secção 5.2). O tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade e localização da hemorragia. Pode utilizar-se tratamento sintomático apropriado, conforme necessário, como por exemplo, compressão mecânica (p. ex.: na epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controlo de hemorragia, reposição hídrica e suporte hemodinâmico, produtos derivados do sangue (concentrado de eritrócitos ou plasma fresco congelado, dependendo se está associada uma anemia ou uma coagulopatia) ou plaquetas.

Se uma hemorragia com risco de vida não puder ser controlada com medidas, tais como transfusão ou hemostase, a administração de concentrado do complexo de protrombina fator 4 (PCC) a 50 UI/kg demonstrou reverter os efeitos do edoxabano 30 minutos após o final da perfusão.

O fator recombinante VIIa (r-FVIIa) também poderá ser considerado. Contudo, a experiência clínica existente com a utilização deste produto em indivíduos tratados com edoxabano é limitada.

Dependendo da disponibilidade local, em caso de hemorragias *major*, deve considerar-se a consulta com um especialista em coagulação.

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante do edoxabano.

Não existe experiência com agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico, ácido aminocapróico) em indivíduos tratados com edoxabano. Não existe uma justificação científica sobre o benefício, nem experiência com a utilização de hemostáticos sistémicos (desmopressina, aprotinina) em indivíduos tratados com edoxabano. Devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas, não é esperado que o edoxabano seja dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antitrombóticos, inibidores diretos do fator Xa, código ATC: B01AF03

Mecanismo de ação

O edoxabano é um inibidor direto e reversível, altamente seletivo do FXa, a protease do tipo serina que se localiza na via final comum da cascata da coagulação. O edoxabano inibe o FXa livre e a atividade da protrombinase. A inibição do FXa na cascata da coagulação reduz a formação de trombina, prolonga o tempo de coagulação e reduz o risco de formação de trombos.

Efeitos farmacodinâmicos

O edoxabano produz um início rápido dos efeitos farmacodinâmicos no período de 1-2 horas, o que corresponde a uma exposição máxima do edoxabano (C_{max}). Os efeitos farmacodinâmicos medidos através do ensaio do anti-FXa são previsíveis e correlacionam-se com a dose e com a concentração do edoxabano. Como resultado da inibição do FXa, o edoxabano também prolonga o tempo de coagulação em análises laboratoriais, tais como o TP e o TTPa. É expectável a observação de alterações nestes testes de coagulação com a dose terapêutica; contudo, estas alterações são pequenas e sujeitas a um elevado grau de variabilidade, não sendo úteis na monitorização do efeito anticoagulante do edoxabano.

Efeitos dos marcadores de coagulação ao alterar a terapêutica de rivaroxabano, dabigatran ou apixabano para edoxabano

Em estudos de farmacologia clínica, indivíduos saudáveis receberam rivaroxabano 20 mg uma vez por dia, dabigatran 150 mg duas vezes por dia ou apixabano 5 mg duas vezes por dia, seguido de uma dose única de edoxabano 60 mg, no dia 4. Determinou-se o efeito no TP e noutros marcadores de coagulação (p. ex., anti-FXa, TTPa). Após a alteração da terapêutica para edoxabano, no dia 4, o TP foi equivalente ao do rivaroxabano e do apixabano, no dia 3. No caso do dabigatran, observou-se uma atividade do TTPa mais elevada após a administração de edoxabano com tratamento prévio com dabigatran, em comparação com esta atividade após o tratamento com edoxabano utilizado isoladamente. Pensa-se que isto seja devido ao efeito *de transferência* do tratamento com dabigatran, no entanto, isto não levou a um prolongamento do tempo de hemorragia.

Com base nestes dados, quando se altera a terapêutica destes anticoagulantes para edoxabano, a primeira dose de edoxabano pode ser iniciada aquando da dose programada seguinte do anticoagulante anterior (ver secção 4.2).

Eficácia e segurança clínicas

Prevenção de acidente vascular cerebral e de embolismo sistémico

O programa clínico do edoxabano para a fibrilhação auricular foi concebido para demonstrar a eficácia e a segurança de dois grupos de doses de edoxabano em comparação com varfarina, na prevenção de AVC e de embolismo sistémico em indivíduos com FANV e com risco moderado a elevado de AVC e de acontecimentos embólicos sistémicos (AES).

No estudo de referência ENGAGE AF-TIMI 48 (um estudo orientado em função dos acontecimentos, de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, realizado em dupla ocultação, dupla simulação e de grupos paralelos) 21 105 indivíduos com uma pontuação média de insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥ 75 anos, diabetes mellitus, AVC (CHADS₂) de 2,8, foram aleatorizados para o grupo de tratamento com edoxabano 30 mg uma vez por dia, para o grupo de tratamento com edoxabano 60 mg uma vez por dia ou para a varfarina. Os indivíduos em ambos os grupos de tratamento do edoxabano receberam apenas metade da dose no caso de estar presente um ou mais dos seguintes fatores clínicos: compromisso renal moderado (ClCr 30 – 50 ml/min), baixo peso corporal (≤ 60 kg) ou utilização concomitante de inibidores específicos da gp-P (verapamilo, quinidina, dronedarona).

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi composto de AVC e AES. Os parâmetros de avaliação secundários da eficácia incluíram: o composto de AVC, AES e mortalidade cardiovascular (CV); os acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE), que são o composto de enfarte do

miocárdio (EM) não fatal, AVC não fatal, AES não fatal e morte devido a causa CV ou hemorragia; o composto de AVC, AES e mortalidade por todas as causas.

A exposição mediana ao medicamento em estudo para ambos os grupos de tratamento com edoxabano (60 mg e 30 mg) foi de 2,5 anos. O tempo de seguimento mediano do estudo para ambos os grupos de tratamento com edoxabano (60 mg e 30 mg) foi de 2,8 anos. A exposição mediana foi de 15 471 e 15 840 indivíduo-anos para os grupos de tratamento com edoxabano 60 mg e 30 mg, respetivamente; sendo o seguimento mediano de 19 191 e 19 216 indivíduo-anos para os grupos de tratamento com edoxabano 60 mg e 30 mg, respetivamente.

No grupo da varfarina, o TIT mediano (tempo no intervalo terapêutico, INR 2,0 a 3,0) foi de 68,4%.

A principal análise da eficácia tinha por objetivo mostrar a não inferioridade do edoxabano *versus* varfarina no primeiro acidente vascular cerebral ou AES que ocorreu durante o tratamento ou no período de 3 dias desde a última dose tomada na população de intenção de tratar modificada (mITT). O edoxabano 60 mg foi não inferior à varfarina para o parâmetro de avaliação primário da eficácia de acidente vascular cerebral ou AES (o limite superior do IC de 97,5% da razão do risco (RR) foi inferior à margem de não inferioridade pré-especificada de 1,38) (Tabela 4).

Tabela 4: Acidentes vasculares cerebrais e AES no estudo ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, em tratamento)

| Parâmetro de avaliação primário | Edoxabano 60 mg (Redução da dose para 30 mg) (N = 7012) | Varfarina (N = 7012) |
|--|--|---------------------------------|
| Primeiro acidente vascular cerebral/AES^a | | |
| n | 182 | 232 |
| Taxa de acontecimentos (%/ano) ^b | 1,18 | 1,50 |
| RR (IC 97,5%) | 0,79 (0,63; 0,99) | |
| Valor de <i>p</i> para a não inferioridade ^c | < 0,0001 | |
| Primeiro acidente vascular cerebral isquémico | | |
| n | 135 | 144 |
| Taxa de acontecimentos (%/ano) ^b | 0,87 | 0,93 |
| RR (IC 95%) | 0,94 (0,75; 1,19) | |
| Primeiro acidente vascular cerebral hemorrágico | | |
| n | 40 | 76 |
| Taxa de acontecimentos (%/ano) ^b | 0,26 | 0,49 |
| RR (IC 95%) | 0,53 (0,36; 0,78) | |
| Primeiro AES | | |
| n (%/ano) ^a | 8 (0,05) | 13 (0,08) |
| RR (IC 95%) | 0,62 (0,26; 1,50) | |

Abreviaturas: RR = razão do risco *versus* varfarina,

IC = intervalo de confiança, n = número de acontecimentos, mITT = intenção de tratar modificada, N = número de indivíduos na população mITT, AES = acontecimento embólico sistémico.

^a Um indivíduo pode estar representado em múltiplas linhas.

^b A taxa de acontecimentos (%/ano) é calculada como o número de acontecimentos/exposição em termos de indivíduo-anos.

^c O valor de *p* bilateral baseia-se na margem de não inferioridade de 1,38.

Durante o período de estudo global na população ITT (conjunto de análise para demonstrar a superioridade), ocorreu um acidente vascular cerebral ou um AES adjudicado em 296 indivíduos no grupo do edoxabano 60 mg (1,57% por ano) e em 337 indivíduos no grupo da varfarina (1,80% por ano). Em comparação com os indivíduos tratados com varfarina, a RR no grupo do edoxabano 60 mg foi de 0,87 (IC 99%: 0,71; 1,07; $p = 0,08$ para a superioridade).

Em análises de subgrupos, nos indivíduos do grupo de tratamento com edoxabano 60 mg cuja dose foi reduzida para 30 mg no estudo ENGAGE AF-TIMI 48 (devido a peso corporal ≤ 60 kg, compromisso renal moderado ou utilização concomitante de inibidores da gp-P), a taxa de acontecimentos foi de 2,29% por ano para o parâmetro de avaliação primário, comparativamente com uma taxa de acontecimentos de 2,66% por ano para os indivíduos correspondentes do grupo da varfarina [RR (IC 95%): 0,86 (0,66; 1,13)].

Os resultados da eficácia para os principais subgrupos pré-especificados (com redução da dose, conforme necessário), incluindo idade, peso corporal, sexo, estado da função renal, AVC ou AIT prévios, diabetes e inibidores da gp-P foram, em geral, consistentes com os resultados primários da eficácia para a população global estudada no ensaio.

A RR (edoxabano 60 mg *versus* varfarina) para o parâmetro de avaliação primário nos centros com um tempo médio de INR mais baixo no intervalo terapêutico (INR TTR) para a varfarina foi de 0,73–0,80 para os 3 quartis mais baixos (INR TTR $\leq 57,7\%$ a $\leq 73,9\%$), tendo sido de 1,07 nos centros com o melhor controlo da terapêutica com varfarina (quarto quartil com $> 73,9\%$ dos valores de INR no intervalo terapêutico).

Houve uma interação estatisticamente significativa entre o efeito do edoxabano *versus* varfarina no resultado do estudo principal (acidente vascular cerebral/AES) e na função renal (valor de p de 0,0042; mITT, período de estudo global).

A tabela 5 mostra episódios isquémicos/AES por categoria de ClCr em doentes com FANV no ENGAGE AF-TIMI 48. Observa-se uma taxa de acontecimentos decrescente com um aumento da ClCr em ambos os grupos de tratamento.

Tabela 5: Número de episódios isquémicos/AES por categoria de ClCr no ENGAGE AF-TIMI 48, conjunto de análise mITT no estudo global

| Subgrupo de ClCr (ml/min) | Edoxabano 60 mg (N = 7012) | | | Varfarina (N = 7012) | | | RR (IC 95%) |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | n | Número de acontecimentos | Taxa de acontecimentos (%/ano) | n | Número de acontecimentos | Taxa de acontecimentos (%/ano) | |
| ≥ 30 a ≤ 50 | 1302 | 63 | 1,89 | 1305 | 67 | 2,05 | 0,93 (0,66; 1,31) |
| > 50 a ≤ 70 | 2093 | 85 | 1,51 | 2106 | 95 | 1,70 | 0,88 (0,66; 1,18) |
| > 70 a ≤ 90 | 1661 | 45 | 0,99 | 1703 | 50 | 1,08 | 0,92 (0,61; 1,37) |
| > 90 a ≤ 110 | 927 | 27 | 1,08 | 960 | 26 | 0,98 | 1,10 (0,64; 1,89) |
| > 110 a ≤ 130 | 497 | 14 | 1,01 | 469 | 10 | 0,78 | 1,27 (0,57; 2,85) |
| > 130 | 462 | 10 | 0,78 | 418 | 3 | 0,25 | --* |

Abreviaturas: ClCr = depuração da creatinina; N = número de indivíduos na população mITT no período de estudo global; mITT = intenção de tratar modificada; n = número de doentes no subgrupo; RR = razão do risco *versus* varfarina; IC = intervalo de confiança.

*RR não computada se o número de acontecimentos fosse < 5 num grupo de tratamento.

Nos subgrupos da função renal, os resultados para os parâmetros de avaliação secundários da eficácia foram consistentes com os que foram obtidos para o parâmetro de avaliação primário.

Foram efetuados testes de superioridade no período de estudo global com ITT.

A ocorrência de AVC e AES foi menor nos indivíduos pertencentes ao grupo de tratamento com edoxabano 60 mg do que no grupo da varfarina (1,57% e 1,80% por ano, respectivamente), com uma RR de 0,87 (IC 99%: 0,71; 1,07; $p = 0,0807$ para a superioridade).

Os parâmetros de avaliação compostos pré-especificados para comparação do grupo de tratamento com edoxabano 60 mg relativamente à varfarina, para as RR (IC 99%) de AVC, AES e mortalidade CV, foram de 0,87 (0,76; 0,99), 0,89 (0,78; 1,00) para os MACE e 0,90 (0,80; 1,01) para AVC, AES e mortalidade por todas as causas.

Os resultados para a mortalidade por todas as causas (mortes adjudicadas) no estudo ENGAGE AF-TIMI 48 foram de 769 (3,99% por ano) para os indivíduos que receberam edoxabano 60 mg (incluindo a redução da dose para 30 mg), comparativamente com 836 (4,35% por ano) para os indivíduos que receberam varfarina [RR (IC 95%): 0,91 (0,83; 1,01)].

A mortalidade devido a todas as causas (mortes adjudicadas) por subgrupos renais (edoxabano *versus* varfarina): ClCr 30 a ≤ 50 ml/min [RR (IC 95%): 0,81 (0,68; 0,97)]; ClCr > 50 a < 80 ml/min [RR (IC 95%): 0,87 (0,75; 1,02)]; ClCr ≥ 80 ml/min [RR (IC 95%): 1,15 (0,95; 1,40)].

O edoxabano 60 mg (incluindo a redução da dose para 30 mg) resultou numa menor taxa de mortalidade cardiovascular comparativamente com a varfarina [RR (IC 95%): 0,86 (0,77; 0,97)].

Dados de eficácia adjudicados para a mortalidade cardiovascular por subgrupos renais (edoxabano *versus* varfarina): ClCr 30 a ≤ 50 ml/min [RR (IC 95%): 0,80 (0,65; 0,99)]; ClCr > 50 a < 80 ml/min [RR (IC 95%): 0,75 (0,62; 0,90)]; ClCr ≥ 80 ml/min [RR (IC 95%): 1,16 (0,92; 1,46)].

O parâmetro de avaliação primário da segurança foi hemorragia *major*.

Verificou-se uma redução significativa do risco no grupo de tratamento com edoxabano 60 mg, em comparação com o grupo da varfarina, em termos de hemorragia *major* (2,75% e 3,43% por ano, respectivamente) [RR (IC 95%): 0,80 (0,71; 0,91); $p = 0,0009$], HIC (0,39% e 0,85% por ano, respectivamente) [RR (IC 95%): 0,47 (0,34; 0,63); $p < 0,0001$] e outros tipos de hemorragia (Tabela 6).

A redução no que se refere a hemorragias fatais foi também significativa para o grupo de tratamento com edoxabano 60 mg, em comparação com o grupo da varfarina (0,21% e 0,38%) [RR (IC 95%): 0,55 (0,36; 0,84); $p = 0,0059$ para a superioridade], principalmente devido à redução das hemorragias fatais por HIC [RR (IC 95%): 0,58 (0,35; 0,95); $p = 0,0312$].

Tabela 6: Acontecimentos hemorrágicos no estudo ENGAGE AF-TIMI 48 – análise da segurança durante o tratamento

| | Edoxabano 60 mg (incluindo a redução da dose para 30 mg) (N = 7012) | Varfarina (N = 7012) |
|---|--|---------------------------------|
| Hemorragia <i>major</i> | | |
| n | 418 | 524 |
| Taxa de acontecimentos (%/ano) ^a | 2,75 | 3,43 |
| RR (IC 95%) | 0,80 (0,71; 0,91) | |
| valor de <i>p</i> | 0,0009 | |
| HIC^b | | |
| n | 61 | 132 |
| Taxa de acontecimentos (%/ano) ^a | 0,39 | 0,85 |
| RR (IC 95%) | 0,47 (0,34; 0,63) | |
| Hemorragia fatal | | |
| n | 32 | 59 |
| Taxa de acontecimentos (%/ano) ^a | 0,21 | 0,38 |
| RR (IC 95%) | 0,55 (0,36; 0,84) | |
| Hemorragia CRNM | | |
| n | 1214 | 1396 |
| Taxa de acontecimentos (%/ano) ^a | 8,67 | 10,15 |
| RR (IC 95%) | 0,86 (0,80; 0,93) | |
| Qualquer hemorragia confirmada^c | | |
| n | 1865 | 2114 |
| Taxa de acontecimentos (%/ano) ^a | 14,15 | 16,40 |
| RR (IC 95%) | 0,87 (0,82; 0,92) | |

Abreviaturas: HIC = hemorragia intracraniana, RR = razão do risco *versus* varfarina,

IC = intervalo de confiança, CRNM = clinicamente relevante não *major*,

n = número de indivíduos com acontecimentos, N = número de indivíduos da população de segurança.

^a A taxa de acontecimentos (%/ano) é calculada como o número de acontecimentos/indivíduo–anos de exposição.

^b HIC inclui AVC hemorrágico primário, hemorragia subaracnoideia, hemorragia epi/subdural e AVC isquémico com conversão hemorrágica *major*. Todas as HICs notificadas nos formulários eletrônicos do Caderno de Registos de Dados (eCRF) de hemorragias vasculares cerebrais e não intracranianas adjudicadas confirmadas pelos adjudicatários estão incluídas nas contagens de HICs.

^c 'Qualquer hemorragia confirmada inclui as hemorragias que o adjudicatário definiu como sendo clinicamente óbvias.

Nota: Um indivíduo pode ser incluído em múltiplas subcategorias se tiver tido um acontecimento pertencente a essas categorias. O primeiro acontecimento de cada categoria está incluído na análise.

As tabelas 7, 8 e 9 mostram hemorragias *major*, fatais e intracranianas, respetivamente, por categoria de CICr em doentes com FANV, no ENGAGE AF-TIMI 48. Observa-se uma taxa de acontecimentos decrescente com um aumento da CICr em ambos os grupos de tratamento.

Tabela 7: Número de acontecimentos de hemorragias *major* por categoria de ClCr no ENGAGE AF-TIMI 48, análise de segurança durante o tratamento^a

| Subgrupo de ClCr (ml/min) | Edoxabano 60 mg (N = 7012) | | | Varfarina (N = 7012) | | | RR (IC 95%) |
|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | n | Número de acontecimentos | Taxa de acontecimentos (%/ano) | n | Número de acontecimentos | Taxa de acontecimentos (%/ano) | |
| ≥ 30 a ≤ 50 | 1302 | 96 | 3,91 | 1305 | 128 | 5,23 | 0,75 (0,58; 0,98) |
| > 50 a ≤ 70 | 2093 | 148 | 3,31 | 2106 | 171 | 3,77 | 0,88 (0,71; 1,10) |
| > 70 a ≤ 90 | 1661 | 108 | 2,88 | 1703 | 119 | 3,08 | 0,93 (0,72; 1,21) |
| > 90 a ≤ 110 | 927 | 29 | 1,33 | 960 | 56 | 2,48 | 0,54 (0,34; 0,84) |
| > 110 a ≤ 130 | 497 | 20 | 1,70 | 469 | 24 | 2,14 | 0,79 (0,44; 1,42) |
| > 130 | 462 | 13 | 1,18 | 418 | 21 | 2,08 | 0,58 (0,29; 1,15) |

Tabela 8: Número de acontecimentos de hemorragias fatais por categoria de ClCr no ENGAGE AF-TIMI 48, análise de segurança durante o tratamento^a

| Subgrupo de ClCr (ml/min) | Edoxabano 60 mg (N = 7012) | | | Varfarina (N = 7012) | | | RR (IC 95%) |
|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | n | Número de acontecimentos | Taxa de acontecimentos (%/ano) | n | Número de acontecimentos | Taxa de acontecimentos (%/ano) | |
| ≥ 30 a ≤ 50 | 1302 | 9 | 0,36 | 1305 | 18 | 0,72 | 0,51 (0,23; 1,14) |
| > 50 a ≤ 70 | 2093 | 8 | 0,18 | 2106 | 23 | 0,50 | 0,35 (0,16; 0,79) |
| > 70 a ≤ 90 | 1661 | 10 | 0,26 | 1703 | 9 | 0,23 | 1,14 (0,46; 2,82) |
| > 90 a ≤ 110 | 927 | 2 | 0,09 | 960 | 3 | 0,13 | --* |
| > 110 a ≤ 130 | 497 | 1 | 0,08 | 469 | 5 | 0,44 | --* |
| > 130 | 462 | 2 | 0,18 | 418 | 0 | 0,00 | --* |

Tabela 9: Número de acontecimentos de hemorragias intracranianas por categoria de ClCr no ENGAGE AF-TIMI 48, análise de segurança durante o tratamento^a

| Subgrupo de ClCr (ml/min) | Edoxabano 60 mg (N = 7012) | | | Varfarina (N = 7012) | | | RR (IC 95%) |
|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | n | Número de acontecimentos | Taxa de acontecimentos (%/ano) | n | Número de acontecimentos | Taxa de acontecimentos (%/ano) | |
| ≥ 30 a ≤ 50 | 1302 | 16 | 0,64 | 1305 | 35 | 1,40 | 0,45 (0,25; 0,81) |
| > 50 a ≤ 70 | 2093 | 19 | 0,42 | 2106 | 51 | 1,10 | 0,38 (0,22; 0,64) |
| > 70 a ≤ 90 | 1661 | 17 | 0,44 | 1703 | 35 | 0,89 | 0,50 (0,28; 0,89) |
| > 90 a ≤ 110 | 927 | 5 | 0,23 | 960 | 6 | 0,26 | 0,87 (0,27; 2,86) |
| > 110 a ≤ 130 | 497 | 2 | 0,17 | 469 | 3 | 0,26 | --* |
| > 130 | 462 | 1 | 0,09 | 418 | 1 | 0,10 | --* |

Abreviaturas: N = número de indivíduos na população mITT no período de estudo global; mITT = intenção de tratar modificada; n = número de doentes no subgrupo; RR = razão do risco *versus* varfarina; IC = intervalo de confiança.

*RR não computada se o número de acontecimentos fosse < 5 num grupo de tratamento.

^a Durante o tratamento: tempo desde a primeira dose do medicamento em estudo até à última dose mais 3 dias.

Em análises de subgrupos, nos indivíduos do grupo de tratamento com edoxabano 60 mg, cuja dose foi reduzida para 30 mg no estudo ENGAGE AF-TIMI 48 devido a peso corporal ≤ 60 kg, comprometimento renal moderado ou utilização concomitante de inibidores da gp-P, 104 (3,05% por ano) dos indivíduos com redução da dose de edoxabano para 30 mg e 166 (4,85% por ano) dos indivíduos com redução da dose de varfarina tiveram um acontecimento hemorrágico *major* [RR (IC 95%): 0,63 (0,50; 0,81)].

No estudo ENGAGE AF-TIMI 48 verificou-se uma melhoria significativa do resultado clínico efetivo (primeiro AVC, AES, hemorragia *major* ou mortalidade por todas as causas; população mITT, período de estudo global) a favor do edoxabano, RR (IC 95%): 0,89 (0,83; 0,96); $p = 0,0024$, quando se comparou o grupo de tratamento que recebeu edoxabano 60 mg com o grupo que recebeu varfarina.

Tratamento da TVP, tratamento da EP e prevenção da recorrência da TVP e da EP (TEV)

O programa clínico do edoxabano para o TEV foi concebido para demonstrar a eficácia e segurança do edoxabano no tratamento da TVP e da EP, bem como na prevenção da recorrência da TVP e EP

No estudo de referência Hokusai-VTE, 8292 indivíduos foram aleatorizados para receber terapêutica inicial com heparina (enoxaparina ou heparina não fracionada) seguida de edoxabano 60 mg, uma vez por dia, ou o comparador. No braço do comparador, os indivíduos receberam terapêutica inicial com heparina concomitantemente com varfarina, titulada para um INR alvo de 2,0 a 3,0, seguida de varfarina isolada. A duração do tratamento foi de 3 a 12 meses, tendo sido determinada pelo investigador com base nas características clínicas do doente.

A maioria dos doentes tratados com edoxabano eram caucasianos (69,6%) e asiáticos (21,0%), 3,8% eram negros e 5,3% foram classificados como “outra raça”.

A duração da terapêutica foi de pelo menos 3 meses para 3718 (91,6%) indivíduos que receberam edoxabano *versus* 3727 (91,4%) indivíduos que receberam varfarina, tendo sido de, pelo menos, 6 meses para 3495 (86,1%) indivíduos que receberam edoxabano *versus* 3491 (85,6%) indivíduos que receberam varfarina e de 12 meses para 1643 (40,5%) indivíduos que receberam edoxabano *versus* 1659 (40,4%) indivíduos que receberam varfarina.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a recorrência de TEV sintomático, definida como o composto de TVP sintomática, EP sintomática não fatal e EP fatal em indivíduos, durante o período de estudo de 12 meses. Os resultados secundários da eficácia incluíram os resultados clínicos compostos de TEV recorrente e de mortalidade por todas as causas.

Utilizou-se edoxabano 30 mg, uma vez por dia, em indivíduos com um ou mais dos seguintes fatores clínicos: comprometimento renal moderado (ClCr 30 - 50 ml/min), peso corporal ≤ 60 kg; utilização concomitante de inibidores específicos da gp-P.

No estudo Hokusai-TEV (Tabela 10) demonstrou-se que o edoxabano é não inferior à varfarina para o resultado primário da eficácia, TEV recorrente, o que ocorreu em 130 de 4118 indivíduos (3,2%) no grupo do edoxabano *versus* 146 de 4122 indivíduos (3,5%) no grupo da varfarina [RR (IC 95%): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ para a não inferioridade]. No grupo da varfarina, o TIT (INR 2,0 a 3,0) mediano foi de 65,6%. Os indivíduos que apresentavam EP (com ou sem TVP), 47 (2,8%) indivíduos tratados com edoxabano e 65 (3,9%) tratados com varfarina tiveram um TEV recorrente [RR (IC 95%): 0,73 (0,50; 1,06)].

Tabela 10: Resultados da eficácia do estudo Hokusai-TEV – população mITT, período de estudo global

| Parâmetro de avaliação primário ^a | Edoxabano 60 mg (Redução da dose para 30 mg) (N = 4118) | Varfarina (N = 4122) | Edoxabano vs varfarina RR (IC 95%) ^b Valor de <i>p</i> ^c |
|---|---|-------------------------|--|
| Todos os indivíduos com TEV sintomático recorrente ^c , n (%) | 130 (3,2) | 146 (3,5) | 0,89 (0,70; 1,13) valor de <i>p</i> < 0,0001 (não inferioridade) |
| EP com ou sem TVP | 73 (1,8) | 83 (2,0) | |
| EP fatal ou morte em que não se pode excluir EP | 24 (0,6) | 24 (0,6) | |
| EP não fatal | 49 (1,2) | 59 (1,4) | |
| Apenas TVP | 57 (1,4) | 63 (1,5) | |

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; TVP = trombose venosa profunda; mITT = intenção de tratar modificada; RR = razão do risco vs. varfarina; n = número de indivíduos com acontecimentos; N = número de indivíduos na população mITT; EP = embolia pulmonar; TEV = acontecimentos tromboembólicos venosos.

^a O parâmetro de avaliação primário da eficácia é o TEV sintomático recorrente adjudicado (i.e., o parâmetro de avaliação composto de TVP, EP não fatal e EP fatal).

^b A RR, IC bilateral baseiam-se no modelo de regressão dos riscos proporcionais de Cox, incluindo o tratamento e os seguintes fatores de estratificação da aleatorização como covariáveis: apresentação de diagnóstico (EP com ou sem TVP, apenas TVP), fatores de risco no início do estudo (fatores temporários, todos os outros) e a necessidade da dose de edoxabano 30 mg/edoxabano placebo na aleatorização (sim/não).

^c O valor de *p* é para a margem de não inferioridade pré-definida de 1,5.

Dos indivíduos cuja dose foi reduzida para 30 mg (predominantemente indivíduos de baixo peso corporal ou com função renal diminuída), 15 (2,1%) indivíduos que receberam edoxabano e 22 (3,1%) que receberam varfarina apresentaram TEV recorrente [RR (IC 95%): 0,69 (0,36; 1,34)].

O parâmetro de avaliação secundário composto de TEV recorrente e mortalidade por todas as causas ocorreu em 138 indivíduos (3,4%) no grupo do edoxabano e 158 indivíduos (3,9%) no grupo da varfarina [RR (IC 95%): 0,87 (0,70; 1,10)].

Os resultados para a mortalidade por todas as causas (mortes adjudicadas) no estudo Hokusai-VTE foram de 136 (3,3%) para os indivíduos que receberam edoxabano 60 mg (incluindo a redução da dose para 30 mg) *versus* 130 (3,2%) para os indivíduos que receberam varfarina.

Numa análise de subgrupo pré-especificada de indivíduos com EP, foram identificados 447 (30,6%) e 483 (32,2%) indivíduos tratados com edoxabano e varfarina, respetivamente, como tendo EP e com um fragmento N-terminal do pró-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) ≥ 500 pg/ml. O resultado primário da eficácia ocorreu em 14 (3,1%) e 30 (6,2%) dos indivíduos que receberam edoxabano e varfarina, respetivamente [RR (IC 95%): 0,50 (0,26; 0,94)].

Os resultados da eficácia para os principais subgrupos pré-especificados (com redução da dose, conforme necessário), incluindo idade, peso corporal, sexo e estado da função renal, foram consistentes com os resultados primários da eficácia obtidos para a população global estudada no ensaio.

O parâmetro de avaliação primário da segurança foi hemorragia clinicamente relevante (*major* ou clinicamente relevante não *major*).

A Tabela 11 resume os acontecimentos hemorrágicos adjudicados para o conjunto da análise da segurança durante o período de tratamento.

Verificou-se uma redução significativa do risco no grupo do edoxabano comparativamente com a varfarina para o parâmetro de avaliação primário da segurança, ocorrência de hemorragia clinicamente relevante, composto por hemorragia *major* ou hemorragia clinicamente relevante não *major* (CRNM), que ocorreu em 349 de 4118 (8,5%) indivíduos no grupo do edoxabano e em 423 de 4122 (10,3%) indivíduos no grupo da varfarina [RR (IC 95%): 0,81 (0,71; 0,94); $p = 0,004$ para a superioridade].

Tabela 11: Acontecimentos hemorrágicos no estudo Hokusai-VTE – análise da segurança durante o período de tratamento^a

| | Edoxabano 60 mg (incluindo a redução da dose para 30 mg) (N = 4118) | Varfarina (N = 4122) |
|---|--|---------------------------------|
| Hemorragia clinicamente relevante (<i>Major</i> e CRNM),^b n (%) | | |
| n | 349 (8,5) | 423 (10,3) |
| RR (IC 95%) | 0,81 (0,71; 0,94) | |
| valor de p | 0,004 (para a superioridade) | |
| Hemorragia <i>major</i>, n (%) | | |
| n | 56 (1,4) | 66 (1,6) |
| RR (IC 95%) | 0,84 (0,59; 1,21) | |
| HIC fatal | 0 | 6 (0,1) |
| HIC não fatal | 5 (0,1) | 12 (0,3) |
| Hemorragia CRNM | | |
| n | 298 (7,2) | 368 (8,9) |
| RR (IC 95%) | 0,80 (0,68; 0,93) | |
| Todas as hemorragias | | |
| n | 895 (21,7) | 1056 (25,6) |
| RR (IC 95%) | 0,82 (0,75; 0,90) | |

Abreviaturas: HIC = hemorragia intracraniana, RR = razão do risco *versus* varfarina; IC = intervalo de confiança; N = número de indivíduos da população de segurança; n = número de acontecimentos; CRNM = clinicamente relevante não *major*

^a Período de tratamento: tempo desde a primeira dose do medicamento em estudo até à última dose, acrescido de 3 dias.

^b Parâmetro de avaliação primário da segurança: hemorragia clinicamente relevante (composto por hemorragia *major* e hemorragia clinicamente relevante não *major*).

Em análises de subgrupos, nos indivíduos cuja dose foi reduzida para 30 mg no estudo Hokusai-VTE devido a peso corporal ≤ 60 kg, compromisso renal moderado ou utilização concomitante de inibidores da gp-P, 58 (7,9%) indivíduos que receberam edoxabano com redução da dose para 30 mg e 92 (12,8%) indivíduos que receberam varfarina tiveram um acontecimento hemorrágico *major* ou CRNM [RR (IC 95%): 0,62 (0,44; 0,86)].

No estudo Hokusai-VTE, o resultado clínico efetivo (TEV recorrente, hemorragia *major* ou mortalidade por todas as causas; população mITT, período de estudo global) RR (IC 95%) foi de 1,00 (0,85, 1,18) quando o edoxabano foi comparado com a varfarina.

Prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FANV com uma ClCr elevada (ClCr > 100 ml/min)

Foi realizado um ensaio aleatorizado dedicado, em dupla ocultação (E314) em 607 doentes com FANV, com uma ClCr elevada (ClCr > 100 ml/min medida pela fórmula de Cockcroft-Gault), com o objetivo primário de avaliar a PK/PD de um regime com 60 mg de edoxabano, uma vez por dia, *versus* 75 mg uma vez por dia. Para além do parâmetro de avaliação primário da PK/PD, o estudo incluiu a

avaliação de parâmetros de avaliação clínicos de AVC e hemorragia durante um período de tratamento de 12 meses.

Uma dose de 75 mg de edoxabano QD no subgrupo com ClCr elevada (> 100 ml/min) proporcionou um aumento de ~25% na exposição em comparação com uma dose de 60 mg de edoxabano QD, conforme previsto.

O número de indivíduos que tiveram o parâmetro de avaliação da eficácia de acontecimentos compostos adjudicados de AVC/ataque isquémico transitório (AIT)/acontecimento embólico sistémico (AES) foi limitado e incluiu 2 acontecimentos de AVC no grupo de 60 mg de edoxabano (0,7%; IC 95%: 0,1% a 2,4%) e 3 acontecimentos de AVC no grupo de 75 mg de edoxabano (1%; IC 95%: 0,2% a 2,9%).

Ocorreram acontecimentos de hemorragia *major* adjudicados em 2 (0,7%; IC 95%: 0,1% a 2,4%) indivíduos no grupo de 60 mg de edoxabano em comparação com 3 (1,0%; IC 95%: 0,2% a 2,9%) indivíduos no grupo de 75 mg de edoxabano. Das 2 hemorragias *major* que ocorreram no grupo de 60 mg de edoxabano, uma ocorreu numa zona/órgão crítico (intraocular) e a outra hemorragia *major* foi uma hemorragia intramuscular. Das 3 hemorragias *major* que ocorreram no grupo de 75 mg de edoxabano, 2 ocorreram numa zona/órgão crítico (intracerebral/1 desfecho fatal) e 1 foi uma hemorragia gastrointestinal (GI) superior (com risco de morte). Ocorreram também 9 (3%) hemorragias clinicamente relevantes não *major* (CRNM) no grupo de 60 mg de edoxabano e 7 (2,3%) hemorragias CRNM no grupo de 75 mg de edoxabano.

Para além do ensaio clínico E314, foi realizado um estudo prospetivo, multinacional, multicêntrico, pós-autorização, observacional (ETNA-AF) em 10 países europeus e que incluiu 13 980 indivíduos. De entre esta população, 1826 indivíduos tinham uma ClCr > 100 ml/min e receberam 60 mg de edoxabano, de acordo com os critérios posológicos delineados no RCM. As taxas anuais do composto por AVC isquémico ou embolismo isquémico foram de 0,39%/ano e os acontecimentos de hemorragia *major* ocorreram em 0,73%/ano.

Dada a totalidade dos dados obtidos de ENGAGE AF, E314 e ETNA-AF, prevê-se que os doentes com FANV e com uma ClCr elevada, tratados com 60 mg de edoxabano, tenham uma taxa anual de AVC isquémico/embolismo sistémico $\leq 1\%$. Não se prevê que um aumento da dose acima dos 60 mg em doentes com FANV e com uma ClCr elevada (> 100 ml/min) proporcione uma maior proteção contra o AVC e pode estar associada a um aumento dos acontecimentos adversos. Como tal, recomenda-se um regime de 60 mg de edoxabano, uma vez por dia, nestes doentes após uma avaliação cuidadosa do risco tromboembólico e hemorrágico individual (ver secção 4.4.).

Doentes submetidos a cardioversão

Foi realizado um estudo multicêntrico, prospetivo, aleatorizado, sem ocultação, com avaliação em ocultação do parâmetro de avaliação (ENSURE-AF), que aleatorizou 2199 indivíduos (sem exposição anterior a anticoagulantes orais e com pré-tratamento) com FANV programados para cardioversão, para comparar 60 mg de edoxabano, uma vez por dia, com enoxaparina/varfarina para manter uma razão normalizada internacional (INR) terapêutica de 2,0-3,0 (aleatorizados numa razão de 1:1), o TIT médio para a varfarina foi de 70,8%. Foram tratados um total de 2149 indivíduos com edoxabano (N = 1067) ou com enoxaparina/varfarina (N = 1082). Os indivíduos no grupo de tratamento do edoxabano receberam 30 mg, uma vez por dia, se um ou mais dos seguintes fatores clínicos estivessem presentes: compromisso renal moderado (ClCr 30 – 50 ml/min), baixo peso corporal (≤ 60 kg) ou utilização concomitante de inibidores específicos da gp-P. A maior parte dos indivíduos nos grupos do edoxabano e da varfarina efetuaram cardioversão (83,7% e 78,9%, respetivamente) ou foram autoconvertidos (6,6% e 8,6%, respetivamente). Foi empregue cardioversão orientada por ETE (no período de 3 dias após o início) ou convencional (pelo menos 21 dias de pré-tratamento). Os indivíduos foram mantidos em tratamento durante 28 dias após a cardioversão.

O resultado primário da eficácia consistiu num composto de todos os AVC, AES, EM e mortalidade CV. Ocorreu um total de 5 (0,5%; IC 95% de 0,15%-1,06%) acontecimentos em indivíduos no grupo do edoxabano (N = 1095) e 11 (1,0%; IC 95% de 0,50%-1,78%) acontecimentos no grupo da varfarina

(N = 1104); razão de probabilidade (RP) de 0,46 (IC 95% de 0,12 – 1,43); período de estudo global do conjunto de análise de ITT com uma duração média de 66 dias.

O resultado primário da segurança consistiu num composto de hemorragia *major* e hemorragia CRNM. Ocorreu um total de 16 (1,5%; IC 95% de 0,86%-2,42%) acontecimentos em indivíduos no grupo do edoxabano (N = 1067) e 11 (1,0%; IC 95% de 0,51%-1,81%) acontecimentos no grupo da varfarina (N = 1082); razão de probabilidade de 1,48 (IC 95% de 0,64 – 3,55); conjunto de análise da segurança durante o período em tratamento.

Este estudo exploratório revelou taxas baixas de hemorragia *major* e hemorragia CRNM, e de tromboembolismo, nos dois grupos de tratamento no enquadramento da cardioversão.

População pediátrica

Avaliou-se a segurança, a eficácia, a farmacocinética e a farmacodinâmica do edoxabano em indivíduos pediátricos, desde o nascimento até aos 18 anos de idade, com TEV e doenças cardíacas com risco de acontecimentos trombóticos, em dois estudos de fase 3, Hokusai VTE PEDIATRICS e ENNOBLE-ATE (ver secção 4.2). O estudo pediátrico de referência, Hokusai VTE PEDIATRICS, está descrito abaixo.

O estudo de referência (Hokusai VTE PEDIATRICS) consistiu num estudo de fase 3, sem ocultação, aleatorizado, multicêntrico, controlado, para avaliar a farmacocinética e a farmacodinâmica do edoxabano, e comparar a eficácia e a segurança do edoxabano com a terapêutica anticoagulante dos cuidados padrão (grupo de controlo) em indivíduos pediátricos, desde o nascimento até menos de 18 anos de idade, com tromboembolismo venoso (TEV) confirmado.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi o parâmetro de avaliação composto de doença tromboembólica venosa recorrente sintomática, morte como resultado do TEV e nenhuma alteração ou extensão da carga trombótica durante o primeiro período de 3 meses (a duração pretendida do tratamento era de 6 a 12 semanas para doentes pediátricos desde o nascimento até menos de 6 meses de idade).

As doses de edoxabano testadas no Hokusai VTE PEDIATRICS foram estabelecidas de acordo com a idade e o peso. As reduções da dose foram recomendadas com base em fatores clínicos, incluindo a função renal e a utilização concomitante de inibidores da gp-P (Tabela 12).

Tabela 12: Dose de edoxabano testada no estudo Hokusai VTE PEDIATRICS

| Idade na data do consentimento | Peso corporal | Dose (Comprimido) ^a | Dose (Suspensão) ^a | Redução da dose ^b |
|---|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 12 a < 18 anos | ≥ 60 kg | 60 mg | NA | 45 mg |
| | ≥ 30 e < 60 kg | 45 mg | NA | 30 mg |
| | < 5º percentil para a idade | 30 mg | NA | NA |
| 6 a < 12 anos | < 60 kg; doseado com base em mg/kg | NA | 1,2 mg/kg (máximo de 45 mg) | 0,8 mg/kg (máximo de 45 mg) |
| 2 a < 6 anos | Doseado com base em mg/kg | NA | 1,4 mg/kg (máximo de 45 mg) | 0,7 mg/kg (máximo de 24 mg) |
| 6 meses a < 2 anos | Doseado com base em mg/kg | NA | 1,5 mg/kg (máximo de 45 mg) | 0,75 mg/kg (máximo de 24 mg) |
| > 28 dias a < 6 meses | Doseado com base em mg/kg | NA | 0,8 mg/kg (máximo de 12 mg) | 0,4 mg/kg (máximo de 6 mg) |
| Nascimento (38 semanas de gestação) a ≤ 28 dias | Doseado com base em mg/kg | NA | 0,4 mg/kg (máximo de 6 mg) | 0,4 mg/kg (máximo de 6 mg) |

NA = não aplicável

^a Os indivíduos foram instruídos a tomar edoxabano (comprimidos ou granulados) por via oral, uma vez por dia, à mesma hora todos os dias, com ou sem alimentos. Os comprimidos tinham de ser engolidos com um copo de água.

^b Com base em fatores clínicos, incluindo a função renal (compromisso renal moderado a grave, com uma taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] de 10-20, 20-35, 30-50 ml/min/1,73m² para indivíduos com idade > 4 e ≤ 8 semanas, > 8 semanas e ≤ 2 anos, > 2 e ≤ 12 anos; uma TFGe de 35-55 ml/min/1,73m² para rapazes com > 12 e < 18 anos; e uma TFGe de 30-50 ml/min/1,73m² para raparigas com > 12 e < 18 anos) e a utilização concomitante de inibidores da gp-P (p. ex.: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, cetoconazol).

Foram aleatorizados no total 290 indivíduos no estudo: 147 no grupo do edoxabano e 143 no grupo de controlo dos cuidados padrão, dos quais 286 indivíduos tomaram, pelo menos, uma dose de medicação em estudo (mITT); 145 indivíduos no grupo do edoxabano e 141 indivíduos no grupo de controlo. Aproximadamente, metade dos indivíduos, em geral, eram do sexo masculino (52,4%) e a maioria dos indivíduos tratados eram caucasianos (177 [61,9%] indivíduos). O peso médio era de 45,35 kg e o IMC médio era de 20,4 kg/m². No total, 167 (58,4%) indivíduos estavam na coorte dos 12 a < 18 anos, 44 (15,4%) indivíduos estavam na coorte dos 6 a < 12 anos, 31 (10,8%) indivíduos estavam na coorte dos 2 a < 6 anos, 28 (9,8%) indivíduos estavam na coorte dos 6 meses a < 2 anos e 16 (5,6%) indivíduos estavam na coorte dos 0 a < 6 meses. Um total de 28 (19,3%) crianças no grupo do edoxabano e 31 (22,0%) crianças no grupo de controlo tinham antecedentes médicos de neoplasias. O tipo de acontecimento indexado era TVP, com ou sem EP, em 125 (86,2%) de 145 crianças no grupo do edoxabano e 121 (85,8%) de 141 crianças no grupo de controlo, enquanto que os casos restantes, 20 (13,8%) no grupo do edoxabano e 20 (14,2%) no grupo de controlo eram EP sem TVP. As TVP localizavam-se com maior frequência nas extremidades inferiores (50 [34,5%] e 44 [31,2%] casos nos grupos do edoxabano e de controlo, respetivamente), nas extremidades superiores (22 [15,2%] vs. 24 [17,0%]) e nos seios venosos cerebrais (27 [18,6%] vs. 21 [14,9%]).

A RR para o grupo do edoxabano *versus* o grupo de controlo dos cuidados padrão foi de 1,01 (IC 95%: 0,59 a 1,72). O limite superior do IC de 95% (1,72) excedeu a margem de não inferioridade pré-definida de 1,5, como tal, a não inferioridade do edoxabano *versus* os cuidados padrão não foi confirmada (ver Tabela 13).

Tabela 13: Parâmetro de avaliação primário da eficácia composto adjudicado – período de tratamento principal (conjunto de análise mITT)

| | Edoxabano (N = 145) | Cuidados padrão (N = 141) |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| Indivíduos com acontecimentos (n, %) | 26 (17,9) | 31 (22,0) |
| TEV recorrente sintomático (n, %) | 5 (3,4) | 2 (1,4) |
| EP com ou sem TVP (n, %) | 0 | 1 (0,7) |
| EP fatal (n, %) | 0 | 0 |
| EP não fatal (n, %) | 0 | 1 (0,7) |
| Apenas TVP (n, %) | 5 (3,4) | 1 (0,7) |
| TVP fatal (n, %) | 0 | 0 |
| TVP não fatal (n, %) | 4 (2,8) | 0 |
| Morte inexplicada, na qual não se pode excluir TEV (n, %) | 1 (0,7) | 1 (0,7) |
| Sem alteração ou extensão da carga trombótica com base na imagiologia (n, %) | 21 (14,5) | 29 (20,6) |
| Razão do risco ^a | 1,01 | - |
| IC de 95% bilateral para a razão do risco | (0,59; 1,72) | - |

IC = intervalo de confiança; TVP = trombose venosa profunda; mITT = intenção de tratar modificada; EP = embolia pulmonar; TEV = tromboembolismo venoso.

^a Razão do risco do edoxabano em relação aos cuidados padrão.

Nota: O parâmetro de avaliação primário da eficácia composto adjudicado inclui TEV recorrente sintomático, morte como resultado do TEV e nenhuma alteração ou extensão da carga trombótica com base na imagiologia.

Nota: O período de tratamento principal é definido como sendo desde a aleatorização até à visita do mês 3 + 3 dias.

O parâmetro de avaliação primário da segurança consistiu numa associação de acontecimentos de hemorragia *major* e CRNM, que ocorreram durante o período de tratamento principal (3 meses + 3 dias).

Os resultados da segurança foram comparáveis entre os grupos do edoxabano e de controlo dos cuidados padrão. Um total de 3 (2,1%) indivíduos no grupo do edoxabano e 5 (3,5%) indivíduos no grupo de controlo tiveram, pelo menos, 1 acontecimento de hemorragia *major* e CRNM adjudicado confirmado durante o período de tratamento principal e em tratamento [RR (IC 95%): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O edoxabano é absorvido atingindo concentrações plasmáticas máximas no período de 1 – 2 horas após a administração oral de edoxabano em comprimidos. A biodisponibilidade absoluta do edoxabano é de, aproximadamente, 62%. Os alimentos aumentam a exposição máxima de edoxabano em comprimidos numa extensão variável, mas têm um efeito mínimo na exposição total. O edoxabano foi administrado com ou sem alimentos nos estudos ENGAGE AF-TIMI 48 e Hokusai-VTE, assim

como nos estudos pediátricos de eficácia e segurança. O edoxabano é fracamente solúvel num pH de 6,0 ou superior. A coadministração de inibidores da bomba de prótons não teve um impacto relevante na exposição do edoxabano.

Num estudo com 30 participantes saudáveis, os valores médios da AUC e da C_{max} para 60 mg de edoxabano administrados por via oral, na forma de um comprimido esmagado misturado com puré de maçã ou suspenso em água, administrado através de uma sonda nasogástrica, foram bioequivalentes ao comprimido intacto. Dado o perfil farmacocinético previsível, proporcional à dose, do edoxabano, é provável que os resultados da biodisponibilidade deste estudo sejam aplicáveis a doses mais baixas de edoxabano.

Distribuição

A disposição é bifásica. O volume de distribuição é, em média, de 107 l (desvio padrão: 19,9). A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* é de, aproximadamente, 55%. Não ocorre acumulação clinicamente relevante de edoxabano (razão de acumulação de 1,14) com a administração da dose uma vez por dia. As concentrações no estado estacionário são atingidas no período de 3 dias.

Biotransformação

A forma inalterada de edoxabano é a forma predominante no plasma. O edoxabano é metabolizado por hidrólise (mediada pela carboxilesterase 1), conjugação ou oxidação através da CYP3A4/5 (< 10%). O edoxabano tem 3 metabolitos ativos; o metabolito predominante (M-4), formado por hidrólise, é ativo e atinge menos de 10% da exposição do composto original em indivíduos saudáveis. A exposição a outros metabolitos é inferior a 5%. O edoxabano é um substrato do transportador de efluxo gp-P, não sendo, no entanto, um substrato de transportadores de recaptção, como o polipéptido transportador de aniões orgânicos OATP1B1, transportadores de aniões orgânicos OAT1 ou OAT3 ou o transportador de catiões orgânicos OCT2. O seu metabolito ativo é um substrato do OATP1B1.

Eliminação

Em indivíduos saudáveis, estima-se que a depuração total do edoxabano seja de 22 (\pm 3) l/hora, sendo 50% eliminado por via renal (11 l/hora). A depuração renal corresponde a, aproximadamente, 35% da dose administrada. O metabolismo e a excreção biliar/intestinal são responsáveis pela restante eliminação. O tempo de semivida ($t_{1/2}$) para a administração oral é de 10 - 14 horas.

Linearidade/não linearidade

O edoxabano apresenta uma farmacocinética aproximadamente proporcional à dose para as doses de 15 mg a 60 mg em indivíduos saudáveis.

Populações especiais

Idosos

A idade não teve um efeito adicional clinicamente significativo na farmacocinética do edoxabano numa análise da farmacocinética populacional do estudo de referência de fase 3 na FANV (ENGAGE AF-TIMI 48), depois de se entrar em consideração com a função renal e o peso corporal.

Compromisso renal

Em indivíduos com compromisso renal ligeiro ($ClCr > 50 - 80$ ml/min), moderado ($ClCr 30 - 50$ ml/min) e grave ($ClCr < 30$ ml/min, mas que não estavam a fazer diálise), as AUCs plasmáticas aumentaram em 32%, 74% e 72%, respetivamente, em relação aos indivíduos com função renal normal. Em doentes com compromisso renal, há alteração do perfil dos metabolitos e há formação de uma maior quantidade de metabolitos ativos.

Existe uma correlação linear entre a concentração plasmática do edoxabano e a atividade anti-FXa, independentemente da função renal.

Os indivíduos com doença renal em fase terminal que se encontravam a fazer diálise peritoneal apresentaram uma exposição total 93% mais elevada, em comparação com os indivíduos saudáveis. Os modelos de farmacocinética populacional indicam que a exposição quase que duplica em doentes com compromisso renal grave (ClCr 15 – 29 ml/min) relativamente aos doentes com função renal normal.

A Tabela 14 abaixo mostra a atividade anti-FXa do edoxabano por categoria de ClCr para cada indicação.

Tabela 14: Atividade anti-FXa do edoxabano por ClCr

| Dose de edoxabano | ClCr (ml/min) | Atividade anti-FXa do edoxabano pós-dose (UI/ml) ¹ | Atividade anti-FXa do edoxabano pré-dose (UI/ml) ² |
|--|---------------|---|---|
| Mediana [intervalo de 2,5 – 97,5%] | | | |
| Prevenção do acidente vascular-cerebral e do embolismo sistémico: FANV | | | |
| 30 mg uma vez por dia | ≥ 30 a ≤ 50 | 2,92 [0,33 – 5,88] | 0,53 [0,11 – 2,06] |
| 60 mg uma vez por dia* | > 50 a ≤ 70 | 4,52 [0,38 – 7,64] | 0,83 [0,16 – 2,61] |
| | > 70 a ≤ 90 | 4,12 [0,19 – 7,55] | 0,68 [0,05 – 2,33] |
| | > 90 a ≤ 110 | 3,82 [0,36 – 7,39] | 0,60 [0,14 – 3,57] |
| | > 110 a ≤ 130 | 3,16 [0,28 – 6,71] | 0,41 [0,15 – 1,51] |
| | > 130 | 2,76 [0,12 – 6,10] | 0,45 [0,00 – 3,10] |
| Tratamento da TVP, tratamento da EP e prevenção da TVP e EP (TEV) | | | |
| 30 mg uma vez por dia | ≥ 30 a ≤ 50 | 2,21 [0,14 – 4,47] | 0,22 [0,00 – 1,09] |
| 60 mg uma vez por dia* | > 50 a ≤ 70 | 3,42 [0,19 – 6,13] | 0,34 [0,00 – 3,10] |
| | > 70 a ≤ 90 | 2,97 [0,24 – 5,82] | 0,24 [0,00 – 1,77] |
| | > 90 a ≤ 110 | 2,82 [0,14 – 5,31] | 0,20 [0,00 – 2,52] |
| | > 110 a ≤ 130 | 2,64 [0,13 – 5,57] | 0,17 [0,00 – 1,86] |
| | > 130 | 2,39 [0,10 – 4,92] | 0,13 [0,00 – 2,43] |

* Redução da dose para 30 mg para um peso corporal baixo ≤ 60 kg ou para inibidores da gp-P específicos concomitantes

¹ Pós-dose é equivalente à C_{max} (foram colhidas amostras pós-dose 1 – 3 horas após a administração de edoxabano)

² Pré-dose é equivalente à C_{min}

Embora o tratamento com edoxabano não requeira monitorização de rotina, o efeito sobre a anticoagulação pode ser estimado através de um ensaio quantitativo, calibrado, anti-FXa, que pode ser útil em situações excecionais, nas quais o conhecimento da exposição ao edoxabano pode ajudar na tomada de decisões clínicas, p. ex. sobredosagem e cirurgia de emergência (ver também secção 4.4).

Uma sessão de hemodiálise de 4 horas reduziu a exposição total do edoxabano em menos de 9%.

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado apresentaram uma farmacocinética, e uma farmacodinâmica, comparáveis às do grupo de controlo saudável correspondente. O edoxabano não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Sexo

O género não teve um efeito adicional clinicamente significativo na farmacocinética do edoxabano numa análise da farmacocinética populacional do estudo de referência de fase 3 na FANV (ENGAGE AF-TIMI 48), depois de se entrar em consideração com o peso corporal.

Origem étnica

Numa análise de farmacocinética populacional do estudo ENGAGE AF-TIMI 48, a exposição máxima e total foi comparável em doentes asiáticos e não asiáticos.

População pediátrica

A farmacocinética do edoxabano foi avaliada em 208 indivíduos pediátricos em 3 estudos clínicos (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE e um estudo de PK/PD de dose única) utilizando um modelo de farmacocinética da população (PopPK). Os dados de farmacocinética de 141 indivíduos pediátricos recrutados para o Hokusai VTE PEDIATRICS e para o ENNOBLE-ATE foram incluídos na análise da PopPK. A exposição ao edoxabano em indivíduos pediátricos teve tendência para se situar no intervalo de exposições observado em doentes adultos, mas observou-se uma subexposição de 20%-30% em adolescentes com 12 a < 18 anos de idade em comparação com adultos que receberam edoxabano 60 mg comprimidos. No Hokusai VTE PEDIATRICS e no ENNOBLE-ATE, a média geométrica das exposições mínimas observadas do edoxabano na população pediátrica foi de 7,8 ng/ml em indivíduos com 0 a < 6 meses de idade (N = 10), 8,6 ng/ml em indivíduos com 6 meses a < 2 anos de idade (N = 19), 7,4 ng/ml em indivíduos com 2 a < 6 anos de idade (N = 37), 13,7 ng/ml em indivíduos com 6 a < 12 anos de idade (N = 37) e de 10,8 ng/ml em indivíduos com 12 a < 18 anos de idade (N = 39).

Peso corporal

Numa análise de farmacocinética populacional do estudo ENGAGE AF-TIMI 48 na FANV, a C_{max} e a AUC de doentes com um peso corporal mediano baixo (55 kg) aumentaram em 40% e 13%, respetivamente, comparativamente com doentes com um peso corporal mediano elevado (84 kg). Nos estudos clínicos de fase 3 (para ambas as indicações terapêuticas, FANV e TEV), os doentes com peso corporal ≤ 60 kg tiveram uma redução de 50% da dose de edoxabano, tendo obtido uma eficácia semelhante e menos hemorragias relativamente à varfarina.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

O TP, INR, TTPa e o anti-FXa correlacionam-se de forma linear com as concentrações de edoxabano em adultos. Observou-se também uma correlação linear entre as atividades do anti-FXa e as concentrações plasmáticas do edoxabano em doentes pediátricos, desde o nascimento até aos 18 anos de idade. Em termos globais, as relações PK-PD foram semelhantes entre os doentes pediátricos, desde o nascimento até aos 18 anos de idade, e os doentes adultos com TEV. Contudo, a variabilidade em termos de PD gerou uma incerteza considerável na avaliação desta relação.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico ou fototoxicidade.

Toxicologia reprodutiva

O edoxabano em doses mais elevadas esteve associado a hemorragia vaginal no rato e no coelho, mas não revelou quaisquer efeitos no desempenho reprodutor dos ratos progenitores.

Não se observaram efeitos sobre a fertilidade masculina ou feminina em ratos.

Em estudos de reprodução realizados em animais, o coelho revelou um aumento da incidência de alterações na vesícula biliar com uma dose de 200 mg/kg, o que corresponde a, aproximadamente, 65 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD) de 60 mg/dia, com base na área total de superfície corporal em mg/m². Verificou-se um aumento de abortos pós-implantação em ratos com 300 mg/kg/dia (aproximadamente 49 vezes a MRHD) e no coelho com 200 mg/kg/dia (aproximadamente 65 vezes a MRHD), respectivamente.

O edoxabano foi excretado no leite materno de ratos lactantes.

Avaliação do risco ambiental (ARA)

A substância ativa, tosilato de edoxabano, persiste no meio ambiente (para instruções sobre a eliminação, ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Amido pré-gelatinizado
Crospovidona (E1202)
Hidroxipropilcelulose (E463)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento

Hipromelose (E464)
Macrogol (8000)
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Cera de carnaúba

Roteas 15 mg comprimidos revestidos por película

Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película

Óxido de ferro vermelho (E172)

Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Roteas 15 mg comprimidos revestidos por película

Blisters de PVC/alumínio em embalagens de 10 comprimidos revestidos por película.

Blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio em embalagens de 10 x 1 comprimidos revestidos por película.

Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película

Blisters de PVC/alumínio em embalagens de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimidos revestidos por película.

Blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio em embalagens de 10 x 1, 50 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

Frascos de PEAD com cápsula de fecho com rosca de PP contendo 90 comprimidos revestidos por película.

Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película

Blisters de PVC/alumínio em embalagens de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimidos revestidos por película.

Blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio em embalagens de 10 x 1, 50 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

Frascos de PEAD com cápsula de fecho com rosca de PP contendo 90 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roteas 15 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1152/001-002

Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película

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

Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de abril de 2017

Data da última renovação: 9 de dezembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen, Bayern
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Roteas em cada Estado Membro, o Titular da AIM deverá acordar com a autoridade nacional competente (ANC) o conteúdo e formato do programa educativo, incluindo a comunicação com os média, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educativo tem por objetivo atenuar o risco de sangramento grave ou hemorragias nos doentes tratados com Roteas, assegurando a consciencialização do prescritor e fornecendo orientação sobre a seleção apropriada de doentes, a administração correta da dose, assim como a gestão dos riscos.

O programa tem também por objetivo assegurar que os profissionais de saúde que tencionam prescrever Roteas estão cientes do cartão de alerta do doente e que o mesmo deve ser entregue a todos os doentes tratados com Roteas e revisto com os mesmos.

O titular da AIM deverá assegurar que em cada Estado Membro no qual Roteas é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que venham a utilizar Roteas deverão receber o seguinte material educativo:

- Resumo das características do medicamento (RCM)
- Guia do prescriptor para os profissionais de saúde
- Cartão de alerta do doente

O guia do prescriptor para os profissionais de saúde deverá conter os seguintes elementos chave:

- Informação relevante sobre os riscos de hemorragia
- Pormenores sobre a população com um risco potencialmente mais elevado de hemorragia
- Contraindicações
- Recomendações para o ajuste posológico nas populações em risco, incluindo os doentes com compromisso renal ou hepático, baixo peso corporal e a utilizarem concomitantemente alguns inibidores da gp-P
- Orientação sobre a alteração do tratamento de ou para Roteas
- Orientação sobre cirurgias ou procedimentos invasivos, e descontinuação temporária
- Gestão de situações de sobredosagem e hemorragia
- Utilização de testes de coagulação e a sua interpretação
- Que todos os doentes devem receber um cartão de alerta do doente e devem receber instrução em relação aos seguintes:
 - Os sinais ou sintomas de hemorragia e quando é que deverão procurar os cuidados de um prestador de cuidados de saúde
 - Importância da adesão ao tratamento
 - Necessidade de andar com o cartão de alerta do doente em todas as alturas
 - A necessidade de informar os profissionais de saúde de que estão a tomar Roteas se tiverem de ser submetidos a uma cirurgia ou procedimento invasivo

O cartão de alerta do doente deverá conter as seguintes mensagens de segurança chave:

- Os sinais ou sintomas de hemorragia e quando é que deverão procurar cuidados médicos
- Importância da adesão ao tratamento
- Necessidade de andar com o cartão de alerta do doente em todas as alturas
- A necessidade de informar os profissionais de saúde de que estão a tomar Roteas se tiverem de ser submetidos a uma cirurgia ou procedimento invasivo

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA 15 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Roteas 15 mg comprimidos revestidos por película
edoxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de edoxabano (sob a forma de tosilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos revestidos por película
10 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1152/001 10 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1152/002 10 x 1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Roteas 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA PARA 15 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Roteas 15 mg comprimidos revestidos por película
edoxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Berlin-Chemie (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**BLISTER DE DOSE UNITÁRIA DE 10 x 1 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA
PARA 15 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Roteas 15 mg comprimidos revestidos por película
edoxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Berlin-Chemie (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA 30 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película
edoxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de edoxabano (sob a forma de tosilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
10 x 1 comprimidos revestidos por película
50 x 1 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Roteas 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

| |
|--|
| 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA |
|--|

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA PARA 30 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película
edoxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Berlin-Chemie (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER COM 14 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA PARA 30 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película
edoxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Berlin-Chemie (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg, Ter, Qua, Qui, Sex, Sab, Dom

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**BLISTER DE DOSE UNITÁRIA DE 10 x 1 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA
PARA 30 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película
edoxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Berlin-Chemie (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO PARA O FRASCO DE PEAD PARA 30 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película
edoxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 30 mg de edoxabano (sob a forma de tosilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1152/029 90 comprimidos revestidos por película (Frasco de PEAD)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica. (apenas aplicável ao rótulo do frasco)

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Roteas 30 mg (apenas aplicável à embalagem exterior, não aplicável ao rótulo do frasco)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. (apenas aplicável à embalagem exterior, não aplicável ao rótulo do frasco)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC (apenas aplicável à embalagem exterior, não aplicável ao rótulo do frasco)
SN (apenas aplicável à embalagem exterior, não aplicável ao rótulo do frasco)
NN (apenas aplicável à embalagem exterior, não aplicável ao rótulo do frasco)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA 60 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película
edoxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de edoxabano (sob a forma de tosilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
10 x 1 comprimidos revestidos por película
50 x 1 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Roteas 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

| |
|--|
| 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA |
|--|

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA PARA 60 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película
edoxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Berlin-Chemie (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER COM 14 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA PARA 60 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película
edoxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Berlin-Chemie (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg, Ter, Qua, Qui, Sex, Sab, Dom

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**BLISTER DE DOSE UNITÁRIA DE 10 x 1 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA
PARA 60 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película
edoxabano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Berlin-Chemie (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO PARA O FRASCO DE PEAD PARA 60 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película
edoxabano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de edoxabano (sob a forma de tosilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1152/030 90 comprimidos revestidos por película (Frasco de PEAD)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica. (apenas aplicável ao rótulo do frasco)

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Roteas 60 mg (apenas aplicável à embalagem exterior, não aplicável ao rótulo do frasco)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. (apenas aplicável à embalagem exterior, não aplicável ao rótulo do frasco)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC (apenas aplicável à embalagem exterior, não aplicável ao rótulo do frasco)
SN (apenas aplicável à embalagem exterior, não aplicável ao rótulo do frasco)
NN (apenas aplicável à embalagem exterior, não aplicável ao rótulo do frasco)

- As provas da coagulação como a razão normalizada internacional (INR), o tempo de protrombina (TP) ou o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) não são uma medida útil do efeito de Roteas. No entanto, um ensaio de anti-fator Xa calibrado poderá ajudá-lo a tomar decisões clínicas esclarecidas.

Queira consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) para obter mais informações.

Berlin-Chemie [LOGOTIPO]

ACERCA DO SEU TRATAMENTO

Foi-lhe prescrito Roteas, um medicamento anticoagulante, que fluidifica o seu sangue e ajuda-o a prevenir que tenha coágulos de sangue. É importante que tome o seu medicamento exatamente como indicado pelo seu médico.

- Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a imediatamente e depois continue no dia seguinte conforme habitual – não tome a dose prescrita a dobrar num único dia.
- Não inicie qualquer outra medicação (incluindo medicamentos de venda livre) sem consultar o seu médico.
- Não pare de tomar Roteas sem consultar o seu médico, já que isto pode aumentar o seu risco de desenvolver um coágulo de sangue.
- Queira ler o folheto informativo do doente que se encontra no interior de cada embalagem de Roteas.

QUANDO É QUE DEVERÁ PROCURAR ACONSELHAMENTO MÉDICO

RISCO DE HEMORRAGIA

Tomar um medicamento anticoagulante como Roteas pode aumentar o seu risco de hemorragia. Como tal, é importante estar ciente dos possíveis sinais e sintomas de hemorragia e falar com o seu médico **imediatamente** se verificar qualquer uma das seguintes:

- Nódos negros ou sangue sob a pele
- Sangue na urina
- Expetorar sangue ao tossir
- Vomitar sangue ou material que se assemelha a café moído
- Sangrar do nariz ou cortes que demoram muito tempo a estancar
- Fezes com cor de alcatrão
- Tonturas ou dor de cabeça súbita
- Cansaço inexplicável
- Hemorragia vaginal anormal, incluindo períodos menstruais mais intensos e prolongados

Queira falar com o seu médico se tiver quaisquer sintomas invulgares.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Roteas 15 mg comprimidos revestidos por película
Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película
Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película
edoxabano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Roteas e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Roteas
3. Como tomar Roteas
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Roteas
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Roteas e para que é utilizado

Roteas contém a substância ativa edoxabano e pertence a um grupo de medicamentos chamados anticoagulantes. Este medicamento ajuda a prevenir a formação de coágulos no sangue através do bloqueio da atividade do Fator Xa, que é um importante componente na formação de coágulos.

Roteas é utilizado em adultos para:

- **prevenir a formação de coágulos sanguíneos no cérebro** (acidente vascular cerebral) e **noutros vasos sanguíneos do corpo**, se tiverem uma forma irregular de ritmo cardíaco chamada fibrilhação auricular não valvular e, pelo menos, um fator de risco adicional, tais como insuficiência cardíaca, AVC anterior ou tensão arterial alta;
- **o tratamento de coágulos sanguíneos nas veias das pernas** (trombose venosa profunda) e **nos vasos sanguíneos dos pulmões** (embolia pulmonar), e para **prevenir o reaparecimento de coágulos** nos vasos sanguíneos das pernas e/ou pulmões.

2. O que precisa de saber antes de tomar Roteas

Não tome Roteas:

- se tem alergia ao edoxabano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tiver uma hemorragia ativa;
- se tem uma doença ou uma afeção que aumenta o risco de hemorragia grave (p. ex., úlcera no estômago, lesão ou hemorragia no cérebro, ou cirurgia recente do cérebro ou dos olhos);
- se está a tomar outros medicamentos para prevenir a coagulação sanguínea (p. ex., varfarina, dabigatrano, rivaroxabano, apixabano ou heparina), exceto quando estiver a mudar de tratamento anticoagulante ou enquanto estiver a receber heparina através de uma linha venosa ou arterial para a manter aberta;
- se tem uma doença no fígado que provoca um aumento do risco de hemorragia;

- se tem tensão arterial elevada não controlada;
- se está grávida ou a amamentar.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Roteas,

- se tem um risco aumentado de hemorragia, como pode acontecer se tiver qualquer uma das seguintes afeções:
 - doença renal em fase terminal ou se estiver a fazer diálise;
 - doença grave do fígado;
 - doenças hemorrágicas;
 - um problema com os vasos sanguíneos na zona do fundo dos seus olhos (retinopatia);
 - hemorragia recente no seu cérebro (hemorragia intracraniana ou intracerebral);
 - problemas nos vasos sanguíneos do seu cérebro ou coluna vertebral;
- se tiver uma válvula cardíaca mecânica.

Roteas 15 mg é apenas para utilização quando alterar de Roteas 30 mg para um antagonista da vitamina K (p. ex. varfarina) (ver secção 3. Como tomar Roteas).

Tome especial cuidado com Roteas,

- se sabe que tem uma doença chamada síndrome antifosfolípídica (uma doença do sistema imunitário que provoca um aumento do risco de coágulos sanguíneos), informe o seu médico, que decidirá se o tratamento necessita de ser alterado.

Se necessitar de ser operado,

- é muito importante tomar Roteas antes e após a operação, exatamente às horas que o seu médico lhe indicou. Se possível, Roteas deve ser interrompido, pelo menos, 24 horas antes de uma operação. O seu médico determinará quando deverá reiniciar Roteas. Em situações de emergência, o seu médico determinará as ações apropriadas em relação a Roteas.

Crianças e adolescentes

Roteas não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Roteas

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Se está a tomar qualquer um dos seguintes:

- alguns medicamentos para infeções causadas por fungos (p. ex., cetoconazol);
- medicamentos para tratar o batimento anormal do coração (p. ex., dronedarona, quinidina e verapamilo);
- outros medicamentos para diminuir a coagulação do sangue (p. ex., heparina, clopidogrel ou antagonistas da vitamina K tais como a varfarina, acenocumarol e fenprocumon ou dabigatran, rivaroxabano, apixabano);
- antibióticos (p. ex., eritromicina, claritromicina);
- medicamentos para prevenir a rejeição de órgãos após transplantação (p. ex., ciclosporina);
- anti-inflamatórios e medicamentos para aliviar a dor (p. ex., naproxeno ou ácido acetilsalicílico);
- medicamentos antidepressivos designados por inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina.

Se alguma das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Roteas, pois estes medicamentos podem aumentar os efeitos de Roteas e, portanto, a possibilidade de uma

hemorragia indesejável. O seu médico irá decidir se deve ser tratado com Roteas e se deve ser mantido sob observação.

Se está a tomar qualquer um dos seguintes:

- alguns medicamentos para o tratamento da epilepsia (p. ex., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital);
- hipericão, um produto à base de plantas utilizado para a ansiedade e depressão ligeira;
- rifampicina, um antibiótico.

Se alguma das situações acima se aplicar a si, informe o seu médico antes de tomar Roteas, porque o efeito de Roteas pode estar diminuído. O seu médico irá decidir se deve ser tratado com Roteas e se deve ser mantido sob observação.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, não tome Roteas. Se houver possibilidade de poder engravidar, utilize um método contraceptivo fiável enquanto estiver a tomar Roteas. Se ficar grávida enquanto está a tomar Roteas, fale imediatamente com o seu médico, que decidirá como tratá-la.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Roteas sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

3. Como tomar Roteas

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar

A dose recomendada é de um comprimido de **60 mg** uma vez por dia.

- **Se tiver uma função renal comprometida**, a dose pode ser reduzida pelo seu médico para um comprimido de **30 mg** uma vez por dia;
- **se o seu peso for igual ou inferior a 60 kg**, a dose recomendada é de um comprimido de **30 mg** uma vez por dia;
- **se o seu médico lhe prescreveu medicamentos conhecidos por inibidores da gp-P:** ciclosporina, dronedarona, eritromicina ou cetoconazol, a dose recomendada é de um comprimido de **30 mg** uma vez por dia.

Como tomar o comprimido

Engolir o comprimido, de preferência, com água.

Roteas pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tem dificuldade em engolir o comprimido inteiro, fale com o seu médico sobre outras formas de tomar Roteas. O comprimido pode ser esmagado e misturado com água ou puré de maçã imediatamente antes de o tomar. Se necessário, o seu médico também poderá dar-lhe o comprimido de Roteas esmagado através de um tubo pelo nariz (sonda nasogástrica) ou de um tubo no estômago (sonda de gastrostomia).

O seu médico pode alterar o seu tratamento anticoagulante do seguinte modo:

Alterar de antagonistas da vitamina K (p. ex., varfarina) para Roteas

Pare de tomar o antagonista da vitamina K (p. ex., varfarina). O seu médico terá de lhe fazer análises ao sangue e dizer-lhe quando deverá começar a tomar Roteas.

Alterar de anticoagulantes orais que não são antagonistas da vitamina K (dabigatrano, rivaroxabano ou apixabano) para Roteas

Pare de tomar os medicamentos anteriores (p. ex., dabigatrano, rivaroxabano ou apixabano) e comece a tomar Roteas na altura da dose seguinte programada do anticoagulante.

Alterar de anticoagulantes parentéricos (p. ex., heparina) para Roteas

Pare de tomar o anticoagulante (p. ex., heparina) e comece a tomar Roteas na altura em que deveria tomar a dose seguinte do anticoagulante.

Alterar de Roteas para antagonistas da vitamina K (p. ex., varfarina)

Se estiver a tomar 60 mg de Roteas:

O seu médico irá dizer-lhe para reduzir a sua dose de Roteas para um comprimido de 30 mg, uma vez por dia, e tomá-lo juntamente com um antagonista da vitamina K (p. ex., varfarina). O seu médico terá de lhe fazer análises ao sangue e dizer-lhe quando deverá parar de tomar Roteas.

Se estiver a tomar 30 mg (dose reduzida) de Roteas:

O seu médico irá dizer-lhe para reduzir a sua dose de Roteas para um comprimido de 15 mg, uma vez por dia, e tomá-lo juntamente com um antagonista da vitamina K (p. ex., varfarina). O seu médico terá de lhe fazer análises ao sangue e dizer-lhe quando deverá parar de tomar Roteas.

Alterar de Roteas para anticoagulantes orais que não são antagonistas da vitamina K (dabigatrano, rivaroxabano ou apixabano)

Pare de tomar Roteas e comece a tomar o anticoagulante não antagonista da vitamina K (p. ex., dabigatrano, rivaroxabano ou apixabano) na altura em que deveria tomar a dose seguinte de Roteas.

Alterar de Roteas para anticoagulantes parentéricos (p. ex., heparina)

Pare de tomar Roteas e comece a tomar o anticoagulante parentérico (p. ex., heparina) na altura em que deveria tomar a dose seguinte de Roteas.

Doentes submetidos a cardioversão:

Se o seu batimento cardíaco anormal tiver de ser restaurado para o normal através de um procedimento chamado cardioversão, tome Roteas nas alturas indicadas pelo seu médico para prevenir coágulos de sangue no cérebro e noutros vasos sanguíneos no seu corpo.

Se tomar mais Roteas do que deveria

Se tiver tomado demasiados comprimidos de Roteas, fale imediatamente com o seu médico.

Se tomar mais Roteas do que o recomendado, pode ter um aumento do risco de hemorragia.

Caso se tenha esquecido de tomar Roteas

Deve tomar o comprimido imediatamente e, no dia seguinte, continuar com o comprimido uma vez por dia, como é habitual. Não tome uma dose a dobrar, no mesmo dia, para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Roteas

Não pare de tomar Roteas sem primeiro falar com o seu médico, pois Roteas trata e previne afeções graves.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Tal como acontece com outros medicamentos semelhantes (medicamentos para reduzir a coagulação do sangue), Roteas pode causar hemorragia que pode potencialmente causar risco de vida. Em alguns casos, a hemorragia poderá não ser óbvia.

Se tiver qualquer acontecimento hemorrágico que não para por si só, ou se tiver sinais de hemorragia excessiva (sensação anormal de fraqueza, cansaço, palidez, tonturas, dores de cabeça ou um inchaço inexplicável), consulte o seu médico imediatamente.

O seu médico pode decidir mantê-lo sob uma observação mais atenta ou alterar o seu medicamento.

Lista global de efeitos indesejáveis possíveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dores de estômago;
- valores anormais nas análises ao fígado;
- hemorragia da pele ou debaixo da pele;
- anemia (níveis baixos de glóbulos vermelhos);
- hemorragia no nariz;
- hemorragia na vagina;
- erupção na pele;
- hemorragia nos intestinos;
- hemorragia na boca e/ou garganta;
- ter sangue na urina;
- hemorragia a seguir a uma lesão (punção);
- hemorragia no estômago;
- tonturas;
- enjoos;
- dores de cabeça;
- comichão.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- hemorragia nos olhos;
- hemorragia numa ferida cirúrgica a seguir a uma operação;
- sangue na expetoração ao tossir;
- hemorragia no cérebro;
- outros tipos de hemorragia;
- número reduzido de plaquetas no seu sangue (o que pode afetar a coagulação);
- reação alérgica;
- urticária.

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- hemorragia nos músculos;
- hemorragia nas articulações;
- hemorragia no abdómen;
- hemorragia no coração;
- hemorragia no interior do crânio;
- hemorragia depois de uma operação;
- choque alérgico;
- inchaço em qualquer parte do corpo devido a uma reação alérgica.

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- hemorragia nos rins, por vezes com presença de sangue na urina, levando a incapacidade de funcionamento adequado dos rins (nefropatia associada aos anticoagulantes).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Roteas

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e em cada blister ou no frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Roteas

- A substância ativa é o edoxabano (sob a forma de tosilato).

Roteas 15 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 15 mg de edoxabano (sob a forma de tosilato).

Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 30 mg de edoxabano (sob a forma de tosilato).

Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 60 mg de edoxabano (sob a forma de tosilato).

- Os outros componentes são:

Roteas 15 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido: manitol (E421), amido pré-gelatinizado, crospovidona (E1202), hidroxipropilcelulose (E463), estearato de magnésio (E470b).

Revestimento: hipromelose (E464), macrogol (8000), dióxido de titânio (E171), talco (E553b), cera de carnaúba, óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172).

Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido: manitol (E421), amido pré-gelatinizado, crospovidona (E1202), hidroxipropilcelulose (E463), estearato de magnésio (E470b).

Revestimento: hipromelose (E464), macrogol (8000), dióxido de titânio (E171), talco (E553b), cera de carnaúba, óxido de ferro vermelho (E172).

Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido: manitol (E421), amido pré-gelatinizado, crospovidona (E1202), hidroxipropilcelulose (E463), estearato de magnésio (E470b).

Revestimento: hipromelose (E464), macrogol (8000), dióxido de titânio (E171), talco (E553b), cera de carnaúba, óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Roteas e conteúdo da embalagem

Roteas 15 mg comprimidos revestidos por película são cor de laranja, redondos (6,7 mm de diâmetro) e gravados com “DSC L15” num dos lados.

Apresentam-se em blisters, em embalagens de cartão de 10 comprimidos revestidos por película ou em blisters de dose unitária em embalagens de cartão de 10 x 1 comprimidos revestidos por película.

Roteas 30 mg comprimidos revestidos por película são cor-de-rosa, redondos (8,5 mm de diâmetro) e gravados com “DSC L30” num dos lados.

Apresentam-se em blisters, em embalagens de cartão de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimidos revestidos por película ou em blisters de dose unitária em embalagens de cartão de 10 x 1, 50 x 1 ou 100 x 1 comprimidos revestidos por película ou em frascos com 90 comprimidos revestidos por película.

Roteas 60 mg comprimidos revestidos por película são amarelos, redondos (10,5 mm de diâmetro) e gravados com “DSC L60” num dos lados.

Apresentam-se em blisters, em embalagens de cartão de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimidos revestidos por película ou em blisters de dose unitária em embalagens de cartão de 10 x 1, 50 x 1 ou 100 x 1 comprimidos revestidos por película ou em frascos com 90 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Alemanha

Fabricante

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tél/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
Tél/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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tél: +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
Sími: +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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.