

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oblonela 15 mg comprimés pelliculés
Oblonela 30 mg comprimés pelliculés
Oblonela 60 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Oblonela 15 mg comprimés pelliculés

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

Oblonela 30 mg comprimés pelliculés

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

Oblonela 60 mg comprimés pelliculés

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

Excipient(s) à effet notoire :

Glucose monohydraté

Chaque comprimé pelliculé de 15 mg contient 0,6364 mg de glucose (sous forme de glucose monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé de 30 mg contient 1,2729 mg de glucose (sous forme de glucose monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé de 60 mg contient 2,0366 mg de glucose (sous forme de glucose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Oblonela 15 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds de couleur orange, gravés « 15 » sur une face et lisse sur l'autre, d'un diamètre de 6,6 mm ± 5%.

Oblonela 30 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds de couleur rose, gravés « 30 » sur une face et lisse sur l'autre, d'un diamètre de 8,4 mm ± 5%.

Oblonela 60 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds de couleur jaune, gravés « 60 » sur une face et lisse sur l'autre, d'un diamètre de 10,4 mm ± 5%.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique

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

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

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

La dose recommandée d'édoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours (voir rubrique 5.1). L'édoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément.

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

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

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

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

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

Oubli d'une dose

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

Relais du traitement par et de l'édoxaban

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

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

Relais par l'édoxaban		
De	À	Recommandation
Antivitamine K (AVK)	Édoxaban	Arrêter l'AVK et commencer le traitement par l'édoxaban lorsque l'INR (International Normalised Ratio) est $\leq 2,5$.

Anticoagulants oraux autres que les AVK <ul style="list-style-type: none"> • dabigatran • rivaroxaban • apixaban 	Édoxaban	Arrêter le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban et commencer le traitement par l'édoxaban au moment prévu de la prochaine dose de l'anticoagulant oral (voir rubrique 5.1).
Anticoagulants parentéraux	Édoxaban	Ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément. Anticoagulants par voie sous-cutanée (héparine de bas poids moléculaire (HBPM), fondaparinux) : arrêter l'anticoagulant sous-cutané et commencer le traitement par l'édoxaban au moment de la prochaine dose prévue de l'anticoagulant sous-cutané.
		Héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse : arrêter la perfusion et commencer le traitement par l'édoxaban 4 heures plus tard.
Relais de l'édoxaban		
De	À	Recommandation
Édoxaban	AVK	<p>Il existe un risque d'anticoagulation insuffisante lors du relais de l'édoxaban par un AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant.</p> <p><i>Option par voie orale</i> : chez les patients recevant une dose de 60 mg, administrer une dose d'édoxaban de 30 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée.</p> <p>Chez les patients recevant actuellement une dose de 30 mg (en raison d'un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée à sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min), poids faible ou administration concomitante de certains inhibiteurs de la P-gp), administrer une dose d'édoxaban de 15 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée.</p> <p>Les patients ne doivent pas recevoir une dose de charge d'AVK afin d'obtenir rapidement un INR stable, compris entre 2 et 3. Il est recommandé de tenir compte de la dose d'entretien de l'AVK et du fait que le patient recevait ou non un AVK antérieurement ou d'utiliser un algorithme valide de traitement par AVK guidé par l'INR conformément à la pratique locale.</p> <p>Une fois un INR $\geq 2,0$ atteint, le traitement par l'édoxaban doit être arrêté. Chez la majorité des patients (85 %), un INR $\geq 2,0$ doit pouvoir être atteint dans les 14 jours de traitement concomitant par édoxaban et AVK. Après 14 jours, il est recommandé d'arrêter l'édoxaban et de continuer à ajuster</p>

		<p>la dose d'AVK pour obtenir un INR compris entre 2 et 3.</p> <p>Pendant les 14 premiers jours de traitement concomitant, il est recommandé de mesurer l'INR au moins 3 fois, immédiatement avant la prise de la dose quotidienne d'édoxaban, afin de minimiser l'effet de l'édoxaban sur les mesures de l'INR. Le traitement concomitant par édoxaban et AVK peut augmenter jusqu'à 46 % la valeur de l'INR mesuré après la dose d'édoxaban.</p> <p><i>Option par voie parentérale</i> : arrêter le traitement par l'édoxaban et administrer un anticoagulant par voie parentérale et l'AVK au moment de la prochaine dose prévue d'édoxaban. Une fois un INR stable $\geq 2,0$ atteint, arrêter l'anticoagulant parentéral et poursuivre le traitement par AVK.</p>
Édoxaban	Anticoagulants oraux autres que les AVK	Arrêter le traitement par l'édoxaban et commencer le traitement par un anticoagulant non AVK au moment de la prochaine dose prévue d'édoxaban.
Édoxaban	Anticoagulants parentéraux	Ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément. Arrêter le traitement par l'édoxaban et commencer le traitement par l'anticoagulant parentéral au moment de la prochaine dose prévue d'édoxaban.

Populations particulières

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

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

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

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

Pour la créatinine en $\mu\text{mol/l}$:

Pour la créatinine en mg/dl :

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

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

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

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

Insuffisance hépatique

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

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

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

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

Poids

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

Sexe

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

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

Chez les patients recevant de façon concomitante Oblonela et les inhibiteurs de la P-gp suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole, la dose recommandée de Oblonela est de 30 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 4.5). Aucune réduction de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'amiodarone, de quinidine ou de vérapamil (voir rubrique 4.5).

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

Patients bénéficiant d'une cardioversion

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

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

Population pédiatrique

L'utilisation d'édoxaban n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans présentant un ETEV confirmé (EP et/ou TVP) car l'efficacité n'a pas été établie. Les données disponibles chez les patients présentant un ETEV sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

Mode d'administration

Voie orale.

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

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

Sinon, les comprimés de Oblonela peuvent être écrasés et mis en suspension dans un petit volume d'eau, puis administrés immédiatement par une sonde naso-gastrique ou gastrique qui doit être ensuite rincée avec de l'eau (voir rubrique 5.2). Pour une administration par sonde entérale, voir la rubrique 6.6. Les comprimés de Oblonela écrasés sont stables dans l'eau et la compote de pommes pendant une durée allant jusqu'à 4 heures.

4.3 Contre-indications

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

Saignement évolutif cliniquement significatif.

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

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

Hypertension artérielle sévère non contrôlée.

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

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Risque hémorragique

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

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

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8). Toute diminution

inexpliquée de l'hémoglobine ou de la pression artérielle doit conduire à rechercher la présence de saignement.

L'effet anticoagulant de l'édoxaban ne peut pas être surveillé de façon fiable par des analyses biologiques standards. Il n'y a pas d'agent de réversion spécifique de l'effet anticoagulant de l'édoxaban qui soit disponible (voir rubrique 4.9).

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

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

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

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

Fonction rénale dans la FANV

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

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

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

Insuffisance hépatique

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

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

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

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

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

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

Interactions avec d'autres médicaments modifiant l'hémostase

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

Prothèses valvulaires cardiaques et sténose mitrale modérée à sévère

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

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

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

Patients présentant un cancer évolutif

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

Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides

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

Paramètres de la coagulation

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

L'édoxaban augmente les valeurs des tests standards de la coagulation tels que le temps de Quick (TQ), l'INR et le temps de céphaline activée (TCA) en raison de l'inhibition du facteur Xa (FXa). Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont toutefois faibles, sujettes à un degré de variabilité important et ne sont pas utiles pour surveiller l'effet anticoagulant de l'édoxaban.

Information sur les excipients

Oblonela contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Oblonela contient du glucose

Des patients qui présentent une malabsorption rare du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

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

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

Inhibiteurs de la P-gp

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

Selon les données cliniques, une réduction de la dose n'est pas nécessaire en cas d'administration concomitante d'édoxaban avec la quinidine, le vérapamil ou l'amiodarone (voir rubrique 4.2). L'utilisation d'édoxaban avec d'autres inhibiteurs de la P-gp, dont les inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), n'a pas été étudiée.

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

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

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

- *Quinidine* : l'administration de quinidine 300 mg une fois par jour les jours 1 et 4 et trois fois par jour les jours 2 et 3 avec une dose unique de 60 mg d'édoxaban le jour 3 a augmenté de respectivement 77 % et 85 % l'ASC₀₋₂₄ et la C_{\max} de l'édoxaban.
- *Vérapamil* : l'administration de vérapamil 240 mg une fois par jour pendant 11 jours avec une dose unique de 60 mg d'édoxaban le jour 10 a augmenté d'environ 53 % l'ASC et la C_{\max} de l'édoxaban.
- *Amiodarone* : l'administration concomitante d'amiodarone 400 mg une fois par jour et d'édoxaban 60 mg une fois par jour a augmenté de 40 % l'ASC et de 66 % la C_{\max} . Ces augmentations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 menée dans la FANV, les résultats d'efficacité et de sécurité ont été comparables chez les patients recevant ou non un traitement concomitant par l'amiodarone.
- *Clarithromycine* : l'administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) pendant 10 jours avec une dose unique de 60 mg d'édoxaban le jour 9 a augmenté d'environ 53 % et 27 % respectivement l'ASC et la C_{\max} de l'édoxaban.

Inducteurs de la P-gp

L'administration concomitante d'édoxaban et de rifampicine, un inducteur de la P-gp, a entraîné une diminution de l'ASC moyenne de l'édoxaban et une demi-vie plus courte, associée à une réduction possible

de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante d'édoxaban et d'autres inducteurs puissants de la P-gp (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis [*Hypericum perforatum*] par exemple) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques d'édoxaban. L'édoxaban doit être utilisé avec précaution en cas d'administration concomitante d'inducteurs de la P-gp.

Substrats de la P-gp

Digoxine

L'administration concomitante d'édoxaban 60 mg une fois par jour les jours 1 à 14 et de doses répétées de digoxine 0,25 mg deux fois par jour (jours 8 et 9) et 0,25 mg une fois par jour (jours 10 à 14) a augmenté de 17 % la C_{max} de l'édoxaban, sans effet significatif sur l'ASC ou la clairance rénale à l'état d'équilibre.

Lorsque les effets de l'édoxaban sur la PK de la digoxine ont également été examinés, la C_{max} de la digoxine était augmentée d'environ 28 % et l'ASC de 7 %, ce qui n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent. Aucune modification de la dose n'est nécessaire lorsque l'édoxaban est administré avec la digoxine.

Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, AINS et ISRS/IRSNA

Anticoagulants

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

AAS

L'administration concomitante d'AAS (100 mg ou 325 mg) et d'édoxaban a allongé le temps de saignement par rapport à chaque médicament administré seul. L'administration concomitante d'AAS à dose élevée (325 mg) a augmenté de respectivement 35 % et 32 % la C_{max} et l'ASC à l'état d'équilibre de l'édoxaban.

L'utilisation régulière d'AAS à dose élevée (325 mg) en association avec l'édoxaban n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'AAS à des doses supérieures à 100 mg ne doit être effectuée que sous surveillance médicale.

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

Antiagrégants plaquettaires

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

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

AINS

L'administration concomitante de naproxène et d'édoxaban a augmenté le temps de saignement par rapport à chaque médicament administré seul. Le naproxène n'a pas eu d'effet sur la C_{max} et l'ASC de l'édoxaban.

Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'AINS a entraîné une augmentation des saignements cliniquement significatifs. L'utilisation régulière d'AINS avec l'édoxaban n'est pas recommandée.

ISRS/IRSNA

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

Effet de l'édoxaban sur d'autres médicaments

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de l'édoxaban a été établi sur la base des données de deux études de phase III (21 105 patients présentant une FANV et 8 292 patients présentant un ETEV [TVP et EP]) et de l'expérience depuis la commercialisation. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par l'édoxaban sont : épistaxis (7,7 %), hématurie (6,9 %) et anémie (5,3 %).

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

Tableau résumant les effets indésirables

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

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	Fréquent
Thrombopénie	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Rare
Cedème allergique	Rare
Affections du système nerveux	
Sensations vertigineuses	Fréquent
Céphalées	Fréquent
Hémorragie intracrânienne (HIC)	Peu fréquent
Hémorragie sous-arachnoïdienne	Rare
Affections oculaires	
Hémorragie conjonctivale/sclérale	Peu fréquent
Hémorragie intraoculaire	Peu fréquent
Affections cardiaques	
Hémorragie péricardique	Rare
Affections vasculaires	
Autres hémorragies	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Épistaxis	Fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Douleurs abdominales	Fréquent
Hémorragie gastro-intestinale basse	Fréquent
Hémorragie gastro-intestinale haute	Fréquent
Hémorragie buccale/pharyngée	Fréquent
Nausées	Fréquent
Hémorragie rétropéritonéale	Rare
Affections hépatobiliaires	
Élévation de la bilirubinémie	Fréquent
Élévation des gamma-glutamyl-transférases	Fréquent
Élévation de la phosphatase alcaline sanguine	Peu fréquent
Élévation des transaminases	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Hémorragie des tissus mous sous-cutanés	Fréquent
Rash	Fréquent
Prurit	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Hémorragie intramusculaire (sans syndrome de compression des loges)	Rare
Hémarthrose	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	
Hématurie macroscopique/hémorragie urétrale	Fréquent
Néphropathie liée aux anticoagulants	Fréquence indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein	
Hémorragie vaginale ¹	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Hémorragie au site de ponction	Fréquent
Investigations	
Anomalies du bilan hépatique	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Hémorragie du site opératoire	Peu fréquent

Hémorragie sous-durale	Rare
Hémorragie peropératoire	Rare

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

Description de certains effets indésirables

Anémie hémorragique

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

Population pédiatrique

La sécurité de l'édoxaban a été évaluée dans deux études de phase III (Hokusai VTE PEDIATRICS et ENNOBLE-ATE) menées chez des enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans présentant un ETEV (286 patients, 145 patients traités par édoxaban) et des cardiopathies entraînant un risque d'évènements thrombotiques (167 patients, 109 patients traités par édoxaban). Globalement, le profil de sécurité chez les enfants et adolescents était comparable à celui observé dans la population de patients adultes (voir tableau 3). Au total, 16,6 % des enfants et adolescents traités par édoxaban pour un ETEV ont présenté des effets indésirables.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques de l'édoxaban n'est

disponible.

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

Prise en charge des saignements

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

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

L'administration de facteur VIIa recombinant (rFVIIa) peut également être envisagée. Cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ce produit chez les personnes traitées par l'édoxaban est limitée. En fonction des disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs.

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

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

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

Sur la base de ces données, en cas de relais de ces anticoagulants par l'édoxaban, la première dose d'édoxaban peut être administrée au moment de la prochaine dose prévue de l'anticoagulant précédent (voir rubrique 4.2).

Efficacité et sécurité clinique

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

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

Dans l'étude pivot ENGAGE AF-TIMI 48 (étude de phase III multicentrique, randomisée en double aveugle, avec double placebo, en groupes parallèles, basée sur la survenue des évènements), 21 105 patients ayant un score CHADS2 (insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge ≥ 75 ans, diabète et antécédents d'accident vasculaire cérébral) moyen de 2,8 ont été randomisés dans les groupes de traitement par édoxaban 30 mg une fois par jour, édoxaban 60 mg une fois par jour ou warfarine. Chez les patients des deux groupes de traitement par édoxaban, la dose était diminuée de moitié en présence d'un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min), poids faible (≤ 60 kg) ou traitement concomitant par certains inhibiteurs de la P-gp (vérapamil, quinidine, dronédarone).

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

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

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

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

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

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

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

^a Un patient peut être comptabilisé dans plusieurs lignes.

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

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

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

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

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

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

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

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

CICr dans les deux groupes de traitement.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Données d'efficacité évaluées par le comité d'adjudication pour la mortalité cardiovasculaire par sous-groupes de fonction rénale (édoxaban versus warfarine) : CICr de 30 à 50 ml/min [RR (IC à 95 %) : 0,80 (0,65 ; 0,99)] ; CICr > 50 et < 80 ml/min [RR (IC à 95 %) : 0,75 (0,62 ; 0,90)] ; CICr ≥ 80 ml/min [RR (IC à 95 %) : 1,16 (0,92 ; 1,46)].

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

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

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

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

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

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

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

^b Le terme HIC comprend : AVC hémorragique primaire, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie épidurale/sous-durale et AVC ischémique avec transformation hémorragique majeure. Toutes les HIC rapportées sur les formulaires Saignements cérébraux et non intracrâniens des cahiers d'observation électroniques (eCRF) évaluées et confirmées par le comité d'adjudication sont incluses dans le nombre d'HIC.

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

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

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

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

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

Sous-groupe de CICr (ml/min)	Édoxaban 60 mg (N = 7 012)			Warfarine (N = 7 012)			RR (IC à 95 %)
	n	Nombre d'évènements	Taux d'évènements (%/an)	n	Nombre d'évènements	Taux d'évènements (%/an)	
≥ 30 et ≤ 50	1 302	96	3,91	1 305	128	5,23	0,75 (0,58 ; 0,98)
> 50 et ≤ 70	2 093	148	3,31	2 106	171	3,77	0,88 (0,71 ; 1,10)
> 70 et ≤ 90	1 661	108	2,88	1 703	119	3,08	0,93 (0,72 ; 1,21)
> 90 et ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34 ; 0,84)
> 110 et ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44 ; 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29 ; 1,15)

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

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

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

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

Abréviations : N = nombre de patients dans la population ITTm, période totale de l'étude ;

ITTm = intention de traiter modifiée ; n = nombre de patients dans le sous-groupe.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; TVP = thrombose veineuse profonde ; ITTm = intention de

traiter modifiée ; RR = risque relatif versus warfarine ; n = nombre de patients ayant présenté des évènements ; N = nombre de patients dans la population ITTm ; EP = embolie pulmonaire ; ETEV = évènements thromboemboliques veineux.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Édoxaban 60 mg (incluant les patients dont la dose a été réduite à 30 mg) (N = 4 118)	Warfarine (N = 4 122)
Saignements cliniquement significatifs (Majeurs et NMCS)^b, n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
RR (IC à 95 %)	0,81 (0,71 ; 0,94)	
Valeur p	0,004 (pour la supériorité)	
Saignements majeurs n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
RR (IC à 95 %)	0,84 (0,59 ; 1,21)	
HIC fatale	0	6 (0,1)

HIC non fatale	5 (0,1)	12 (0,3)
Saignements NMCS		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
RR (IC à 95 %)	0,80 (0,68 ; 0,93)	
Tous saignements		
n	895 (21,7)	1 056 (25,6)
RR (IC à 95 %)	0,82 (0,75 ; 0,90)	

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

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

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

Dans les analyses en sous-groupe de l'étude Hokusai-VTE, chez les patients dont la dose d'édoxaban avait été réduite à 30 mg en raison d'un poids \leq 60 kg, d'une insuffisance rénale modérée ou d'un traitement concomitant par des inhibiteurs de la P-gp, 58 patients (7,9 %) ont présenté un saignement majeur ou un saignement NMCS versus 92 patients (12,8 %) recevant la warfarine [RR (IC à 95 %) : 0,62 (0,44 ; 0,86)]. Dans l'étude Hokusai-VTE, le RR (IC à 95 %) d'évènements du critère du bénéfice clinique net (récidive d'ETE, saignement majeur ou décès toutes causes ; population ITTm, durée totale de l'étude) était de 1,00 (0,85 ; 1,18) lorsque l'édoxaban a été comparé à la warfarine.

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

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

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

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

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

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

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

Patients bénéficiant d'une cardioversion

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

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

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

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

Population pédiatrique

La sécurité, l'efficacité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'édoxaban chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans présentant un ETEV et des cardiopathies entraînant un risque d'événements thrombotiques ont été évaluées dans deux études de phase III, les études Hokusai VTE PEDIATRICS et ENNOBLE-ATE (voir rubrique 4.2). L'étude pédiatrique pivot, Hokusai VTE PEDIATRICS, est présentée ci-dessous.

L'étude pivot (Hokusai VTE PEDIATRICS) était une étude de phase III multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert visant à évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'édoxaban et à comparer son efficacité et sa sécurité à celles d'un traitement anticoagulant conventionnel (groupe contrôle), chez des enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans présentant un événement thromboembolique veineux (ETEV) confirmé.

Le critère principal d'efficacité était le critère composite de récurrence de maladie thromboembolique veineuse récurrente symptomatique, de décès causé par l'ETEV et d'absence de modification ou d'augmentation de la charge thrombotique pendant la première période de trois mois (la durée de traitement prévue était de 6 à 12 semaines chez les enfants âgés de moins de 6 mois).

Les doses d'édoxaban évaluées dans l'étude Hokusai VTE PEDIATRICS étaient déterminées en fonction de l'âge et du poids. Des réductions de dose étaient recommandées en fonction de certains facteurs cliniques incluant la fonction rénale et un traitement concomitant par des inhibiteurs de la P-gp (tableau 12).

Tableau 12 : Doses d'édoxaban évaluées dans l'étude pédiatrique Hokusai VTE PEDIATRICS

Âge au moment du consentement	Poids	Dose (comprimé) ^a	Dose (suspension) ^a	Dose réduite ^b
12 ans à < 18 ans	≥60 kg	60 mg	S/O	45 mg
	≥ 30 et < 60 kg	45 mg	S/O	30 mg
	< 5 ^e percentile pour l'âge	30 mg	S/O	S/O
6 ans à < 12 ans	< 60 kg ; dose calculée en mg/kg	S/O	1,2 mg/kg (dose maximale 45 mg)	0,8 mg/kg (dose maximale 45 mg)
2 ans à < 6 ans	Dose calculée en mg/kg	S/O	1,4 mg/kg (dose maximale 45 mg)	0,7 mg/kg (dose maximale 24 mg)
6 mois à < 2 ans	Dose calculée en mg/kg	S/O	1,5 mg/kg (dose maximale 45 mg)	0,75 mg/kg (dose maximale 24 mg)
> 28 jours à < 6 mois	Dose calculée en mg/kg	S/O	0,8 mg/kg (dose maximale 12 mg)	0,4 mg/kg (dose maximale 6 mg)
Naissance (38 semaines de grossesse) à ≤ 28 jours	Dose calculée en mg/kg	S/O	0,4 mg/kg (dose maximale 6 mg)	0,4 mg/kg (dose maximale 6 mg)

S/O = sans objet.

^a Les patients devaient prendre l'édoxaban (en comprimés ou granulés) par voie orale une fois par jour, au même moment chaque jour, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés devaient être pris avec un verre d'eau.

^b En fonction de facteurs cliniques incluant la fonction rénale (insuffisance rénale modérée à sévère, avec débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 10 à 20, 20 à 35, 30 à 50 ml/min/1,73 m² chez les patients âgés de 4 à 8 semaines, de 8 semaines à 2 ans, de 2 à 12 ans ; DFGe de 35 à 55 ml/min/1,73 m² chez les garçons âgés de 12 ans à moins de 18 ans et DFGe de 30 à 50 ml/min/1,73 m² chez les filles âgées de 12 ans à moins de 18 ans) et un traitement concomitant par des inhibiteurs de la P-gp (par exemple : ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole).

Au total, 290 patients ont été randomisés dans l'étude, 147 dans le groupe recevant l'édoxaban et 143 dans le groupe contrôle recevant le traitement conventionnel, parmi lesquels 286 patients ont reçu au moins une dose du médicament expérimental (population ITTm) : 145 patients du groupe édoxaban et 141 patients du groupe contrôle. Environ la moitié des patients étaient de sexe masculin (52,4 %) et les patients traités étaient en majorité caucasiens (177 patients [61,9 %]). Le poids moyen était de 45,35 kg et l'IMC moyen était de 20,4 kg/m². Au total, 167 patients (58,4 %) ont été inclus dans la cohorte de 12 à moins de 18 ans, 44 patients (15,4 %) dans la cohorte de 6 à moins de 12 ans, 31 patients (10,8 %) dans la cohorte de 2 à moins de 6 ans, 28 patients (9,8 %) dans la cohorte de 6 mois à moins de 2 ans et 16 patients (5,6 %) dans la cohorte de moins de 6 mois. Au total, 28 enfants (19,3 %) du groupe édoxaban et 31 enfants (22,0 %) du groupe contrôle avaient des antécédents de néoplasies. Le type d'évènement de référence était une TVP avec ou sans EP chez 125 des 145 enfants du groupe édoxaban (86,2 %) et 121 des 141 enfants du groupe contrôle (85,8 %), tandis que les autres cas étaient une EP sans TVP chez 20 enfants du groupe édoxaban (13,8 %) et 20 enfants du groupe contrôle (14,2 %). Les TVP étaient le plus fréquemment localisées dans les membres inférieurs (50 [34,5 %] et 44 [31,2 %] cas dans le groupe édoxaban et le groupe contrôle respectivement), dans les membres supérieurs (22 [15,2 %] versus 24 [17,0 %]) et dans les sinus veineux cérébraux (27 [18,6 %] versus 21 [14,9 %]).

Le RR (édoxaban versus traitement conventionnel) était de 1,01 (IC à 95 % : 0,59 ; 1,72). La limite supérieure de l'IC à 95 % (1,72) dépassait la marge de non-infériorité prédéfinie de 1,5 ; par conséquent, la non-infériorité de l'édoxaban par rapport au traitement conventionnel n'a pas été confirmée (voir tableau 13).

Tableau 13 : Résultats du critère d'efficacité principal composite selon l'évaluation par le comité d'adjudication – Période de traitement principale (population ITTm)

	Édoxaban (N = 145)	Traitement conventionnel (N = 141)
--	-----------------------	---------------------------------------

Patients ayant présenté des évènements (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
Récidive d'EDEV symptomatique (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
EP avec ou sans TVP (n, %)	0	1 (0,7)
EP fatale (n, %)	0	0
EP non fatale (n, %)	0	1 (0,7)
TVP seulement (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
TVP fatale (n, %)	0	0
TVP non fatale (n, %)	4 (2,8)	0
Décès inexpliqué pour lequel une TVP ne peut être exclue (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Absence de modification ou d'augmentation de la charge thrombotique selon l'imagerie (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Risque relatif ^a	1,01	--
IC à 95 % bilatéral du risque relatif	(0,59; 1,72)	--

IC = intervalle de confiance ; TVP = thrombose veineuse profonde ; ITTm = intention de traiter modifiée ; EP = embolie pulmonaire ; EDEV = évènement thromboembolique veineux.

^a Risque relatif édoxaban versus traitement conventionnel.

Remarque : les résultats du critère d'efficacité principal composite évalués par le comité d'adjudication comprennent : récidive d'EDEV symptomatique, décès causé par un EDEV et absence de modification ou d'augmentation de la charge thrombotique selon l'imagerie.

Remarque : la période de traitement principale est définie comme la période entre la randomisation et la visite du mois 3 + 3 jours.

Le critère principal de sécurité était un critère composite de saignement majeur et de saignement NMCS survenant pendant la période de traitement principale (3 mois + 3 jours).

Les résultats en termes de sécurité étaient comparables dans le groupe traité par édoxaban et dans le groupe contrôle recevant le traitement conventionnel. Au total, 3 patients (2,1 %) du groupe édoxaban et 5 patients (3,5 %) du groupe contrôle ont présenté au moins un évènement de saignement majeur et un saignement NMCS confirmés par le comité d'adjudication pendant la période de traitement principale et sous traitement [RR (IC à 95 %) : 0,60 (0,139 ; 2,597)].

5.2 Propriété pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale des comprimés d'édoxaban, l'édoxaban est absorbé et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue est d'environ 62 %. La prise d'aliments augmente l'exposition maximale aux comprimés d'édoxaban dans une mesure variable, mais a un effet minime sur l'exposition totale. L'édoxaban était administré au cours ou en dehors des repas dans les études ENGAGE AF-TIMI 48 et Hokusai-VTE ainsi que dans les études pédiatriques d'efficacité et de sécurité. L'édoxaban est faiblement soluble à pH \geq 6,0.

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons n'a pas d'effet significatif sur l'exposition à l'édoxaban.

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

Élimination

Chez les volontaires sains, la clairance totale estimée est de 22 (\pm 3) litres/heure ; la clairance rénale représente 50 % de la clairance totale (11 litres/heure). Environ 35 % de la dose administrée sont éliminés par voie rénale. Le métabolisme et l'excrétion biliaire/intestinale contribuent à l'élimination du reste de la dose. Après administration orale, le $t_{1/2}$ est de 10 à 14 heures.

Linéarité/non-linéarité

Chez les volontaires sains, l'édoxaban présente une pharmacocinétique relativement proportionnelle à la dose pour des doses de 15 mg à 60 mg.

Populations particulières

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr > 50 - 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min) et sévère (ClCr < 30 ml/min mais non dialysés), les ASC plasmatiques sont augmentées de respectivement 32 %, 74 % et 72 % par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le profil des métabolites est modifié et les métabolites actifs sont formés en quantités plus importantes. Il existe une corrélation linéaire entre la concentration plasmatique d'édoxaban et l'activité anti-FXa, quelle que soit la fonction rénale.

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

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

Le tableau 14 ci-dessous présente l'activité anti-FXa de l'édoxaban par catégorie de ClCr dans chaque indication.

Tableau 14 : Activité anti-FXa de l'édoxaban par catégorie de ClCr

Dose d'édoxaban	ClCr (ml/min)	Activité anti-FXa de l'édoxaban post-dose (UI/ml) ¹	Activité anti-FXa de l'édoxaban pré-dose (UI/ml) ²
Médiane [2,5 – IC à 97,5 %]			
Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique : FANV			
30 mg une fois par jour	≥ 30 et ≤ 50	2,92 [0,33 ; 5,88]	0,53 [0,11 ; 2,06]
60 mg une fois par jour*	> 50 et ≤ 70	4,52 [0,38 ; 7,64]	0,83 [0,16 ; 2,61]
	> 70 et ≤ 90	4,12	0,68

		[0,19 ; 7,55]	[0,05 ; 2,33]
	> 90 et ≤ 110	3,82 [0,36 ; 7,39]	0,60 [0,14 ; 3,57]
	> 110 et ≤ 130	3,16 [0,28 ; 6,71]	0,41 [0,15 ; 1,51]
	> 130	2,76 [0,12 ; 6,10]	0,45 [0,00 ; 3,10]
Traitement de la TVP, de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (ETEVE)			
30 mg une fois par jour	≥ 30 et ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 ; 1,09]
60 mg une fois par jour *	> 50 et ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 ; 3,10]
	> 70 et ≤ 90	2,97 [0,24 ; 5,82]	0,24 [0,00 ; 1,77]
	> 90 et ≤ 110	2,82 [0,14 ; 5,31]	0,20 [0,00 ; 2,52]
	> 110 et ≤ 130	2,64 [0,13 ; 5,57]	0,17 [0,00 ; 1,86]
	> 130	2,39 [0,10 ; 4,92]	0,13 [0,00 ; 2,43]

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

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

² Pré-dose correspond à la C_{min}.

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

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

Insuffisance hépatique

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

Sexe

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

Origine ethnique

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

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'édoxaban a été évaluée chez 208 enfants et adolescents dans trois études cliniques (études Hokusai VTE PEDIATRICS et ENNOBLE-ATE et une étude des relations PK/PD à dose unique) en utilisant un modèle de pharmacocinétique (PK) de population. Les données pharmacocinétiques de 141 enfants et adolescents participant aux études Hokusai VTE PEDIATRICS et ENNOBLE-ATE ont été incluses dans l'analyse PK de population. Chez les enfants et adolescents, les valeurs d'exposition à l'édoxaban avaient tendance à être comprises dans l'intervalle des valeurs observées chez les patients adultes, mais l'exposition était inférieure de 20 à 30 % chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans par rapport à l'exposition chez les adultes recevant l'édoxaban 60 mg comprimés. Dans les études Hokusai VTE PEDIATRICS et ENNOBLE-ATE, les moyennes géométriques des concentrations résiduelles de l'édoxaban dans la population pédiatrique était de 7,8 ng/ml chez les patients âgés de moins de 6 mois (N = 10), 8,6 ng/ml chez les patients âgés de 6 mois à moins de 2 ans (N = 19), 7,4 ng/ml chez les patients âgés de 2 à

moins de 6 ans (N = 37), 13,7 ng/ml chez les patients âgés de 6 à moins de 12 ans (N = 37) et 10,8 ng/ml chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans (N = 39).

Poids

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le TQ, l'INR, le TCA et l'activité anti-FXa sont corrélés linéairement aux concentrations d'édoxaban chez les adultes. Une corrélation linéaire entre les activités anti-FXa et les concentrations plasmatiques de l'édoxaban a également été observée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Globalement, les relations PK/PD étaient comparables chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans et chez les patients adultes présentant un ETEV. Cependant, la variabilité de la pharmacodynamique a entraîné une incertitude importante pour l'évaluation de ces relations.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Toxicité sur la reproduction

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

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

Dans les études de reproduction effectuées chez l'animal, une incidence plus élevée d'anomalies de la vésicule biliaire a été observée chez le lapin à la dose de 200 mg/kg, soit environ 65 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de 60 mg/jour sur la base de la surface corporelle totale en mg/m². Une augmentation des pertes post-implantatoires a été observée chez la rate à la dose de 300 mg/kg/jour (environ 49 fois la DMRH) et chez la lapine à la dose de 200 mg/kg/jour (environ 65 fois la DMRH).

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

Évaluation du risque environnemental

La substance active, le tosilate d'édoxaban, est persistante dans l'environnement (pour les instructions concernant l'élimination, voir la rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol (E421)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Crospovidone (E1202)
Amidon pré-gélatinisé (maïs)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E470b)

Oblonela 15 mg comprimés pelliculés

Pelliculage

Carboxyméthylcellulose sodium (E466)
Maltodextrine
Glucose monohydraté

Lécithine (soja) (E322)
Carbonate de calcium (E170)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Oblonela 30 mg comprimés pelliculés

Pelliculage

Carboxyméthylcellulose sodium (E466)
Maltodextrine
Glucose monohydraté
Lécithine (soja) (E322)
Carbonate de calcium (E170)
Oxyde de fer rouge (E172)

Oblonela 60 mg comprimés pelliculés

Pelliculage

Carboxyméthylcellulose sodium (E466)
Maltodextrine
Glucose monohydraté
Lécithine (soja) (E322)
Carbonate de calcium (E170)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Oblonela est disponible en plaquettes . Plaquettes transparentes et incolores en aluminium-PVC/PE/PVDC.

Plaquettes

Pour Oblonela 15 mg comprimés pelliculés :

Chaque emballage de Oblonela contient 10 comprimés pelliculés dans des plaquettes transparentes, incolores en aluminium-PVC/PE/PVDC.

Chaque emballage de Oblonela contient 100 × 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes prédécoupées unitaires transparentes, incolores en aluminium-PVC/PE/PVDC.

Pour Oblonela 30 mg et 60 mg comprimés pelliculés :

Chaque emballage de Oblonela contient 28, 30, 84, 90 ou 98 comprimés pelliculés dans des plaquettes transparentes, incolores en aluminium-PVC/PE/PVDC.

Chaque emballage de Oblonela contient 100 × 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes prédécoupées unitaires transparentes, incolores en aluminium-PVC/PE/PVDC.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. L'administration par sonde entérale est possible à l'aide de sondes entérales d'un calibre maximal de 12 Fr et d'une longueur maximale de 124,5 cm. Un comprimé d'édoxaban doit être écrasé, mis en suspension dans 75 mL d'eau et administré immédiatement par sonde entérale, après quoi le mortier et le pilon doivent être rincés trois fois avec 55 mL d'eau. L'administration doit être effectuée avec de l'eau uniquement. Aucune précaution particulière n'est requise pour les soignants et les professionnels de santé.

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

Servier Benelux S.A.
Boulevard International 57
1070 Bruxelles
Belgique

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

Oblonela 15 mg comprimés pelliculés : BE665845
Oblonela 30 mg comprimés pelliculés : BE665846
Oblonela 60 mg comprimés pelliculés : BE665847

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

Date de première autorisation : 10/03/2026
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2026