

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Comprimidos revestidos por película de 15 mg: comprimidos revestidos por película cor-de-laranja, redondos (6,7 mm de diâmetro) com a gravação “DSC L15”.

Comprimidos revestidos por película de 30 mg: comprimidos revestidos por película cor-de-rosa, redondos (8,5 mm de diâmetro) com a gravação “DSC L30”.

Comprimidos revestidos por película de 60 mg: comprimidos revestidos por película amarelos, redondos (10,5 mm de diâmetro) com a gravação “DSC L60”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e da embolia pulmonar (EP) e prevenção da TVP e da EP recorrentes em adultos (ver secção 4.4 para doentes com EP hemodinamicamente instáveis).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Prevenção de AVC e embolismo sistémico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dose esquecida

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

Alteração da terapêutica de e para Lixiana

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

Tabela 2: Alteração da terapêutica

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

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

Alteração de Lixiana		
De	Para	Recomendação
		<i>Opção parentérica:</i> descontinuar Lixiana e administrar um anticoagulante parentérico e um AVK aquando da dose seguinte programada de Lixiana. Assim que se atingir um INR estável $\geq 2,0$, o anticoagulante parentérico deve ser descontinuado, devendo prosseguir-se com o AVK.
Lixiana	Outros anticoagulantes orais que não os AVK	Descontinuar Lixiana e iniciar o anticoagulante não-AVK aquando da dose seguinte programada de Lixiana.
Lixiana	Anticoagulantes parentéricos	Estes agentes não devem ser administrados concomitantemente. Descontinuar Lixiana e iniciar o anticoagulante parentérico aquando da dose seguinte programada de Lixiana.

Populações especiais

Avaliação da função renal:

- A função renal deve ser avaliada em todos os doentes calculando a depuração da creatinina (ClCr) antes de se iniciar o tratamento com Lixiana de modo a excluir os doentes com doença renal em fase terminal (i.e. ClCr < 15 ml/min), de modo a utilizar-se a dose correta de Lixiana em doentes com uma ClCr 15 – 50 ml/min (30 mg uma vez por dia), em doentes com ClCr > 50 ml/min (60 mg uma vez por dia) e quando se está a tomar a decisão de utilizar Lixiana em doentes com um aumento da depuração da creatinina (ver secção 4.4).
- A função renal também deve ser avaliada quando se suspeitar que houve uma alteração da função renal durante o tratamento (p. ex. hipovolemia, desidratação e em caso de utilização concomitante de certos medicamentos).

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

- Para a creatinina em $\mu\text{mol/l}$:

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

- Para a creatinina em mg/dl:

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

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

Compromisso renal

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

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

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

Compromisso hepático

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

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

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

Os doentes com enzimas hepáticas elevadas (ALT/AST > 2 x LSN) ou com bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN foram excluídos dos ensaios clínicos. Consequentemente, Lixiana deve ser utilizado com precaução nesta população (ver secções 4.4 e 5.2). Devem ser efetuadas análises à função hepática antes de se iniciar Lixiana.

Peso corporal

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

Idosos

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

Sexo

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

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

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

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

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Lixiana em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Doentes submetidos a cardioversão

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

Modo de administração

Via oral.

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

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hemorragia ativa clinicamente significativa.
- Doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante.
- Lesão ou afeção, que se considere como estando associada a um risco significativo de hemorragia *major*. Estas podem incluir úlceras gastrointestinais atuais ou recentes, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia, lesão recente no cérebro ou na espinal medula, cirurgia cerebral, espinal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou conhecimento de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares, ou anomalias vasculares intraespinais ou intracerebrais *major*.
- Hipertensão grave não controlada.
- Tratamento concomitante com qualquer outro anticoagulante, como por exemplo, a heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orais (varfarina, dabigatranato etexilato, rivaroxabano, apixabano, etc.), exceto em caso de circunstâncias específicas de alteração da terapêutica anticoagulante oral (ver secção 4.2) ou quando a HNF for administrada em doses necessárias para manter um cateter central venoso ou arterial abertos (ver secção 4.5).
- Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Risco hemorrágico

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

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

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

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

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

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

Idosos

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

Compromisso renal

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

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

Função renal na FANV

Observou-se uma tendência para uma redução da eficácia com o aumento da depuração da creatinina para o edoxabano em comparação com a varfarina bem controlada (ver secção 5.1). Por conseguinte, o edoxabano só deve ser utilizado em doentes com FANV e com uma depuração da creatinina elevada após uma avaliação cuidadosa do risco tromboembólico e hemorrágico individual.

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

Compromisso hepático

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

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

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

Descontinuação em cirurgias e outras intervenções

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

Ao decidir-se se um procedimento deve ser atrasado até 24 horas após a última dose de Lixiana, deve ponderar-se o aumento do risco de hemorragia relativamente à urgência da intervenção. Após o procedimento cirúrgico, ou outro procedimento, Lixiana deve ser reiniciado logo que esteja estabelecida uma hemostase adequada, tendo em consideração que o tempo até início do efeito terapêutico anticoagulante do edoxabano é de 1 – 2 horas. Se não for possível administrar medicamentos orais durante ou após a intervenção cirúrgica, pode considerar-se a administração de um anticoagulante parentérico e, seguidamente, alterar para Lixiana oral uma vez por dia (ver secção 4.2).

Interação com outros medicamentos que afetam a hemostase

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

Válvulas cardíacas prostéticas e estenose mitral moderada a grave

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

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

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

Doentes com cancro ativo

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

Doentes com síndrome antifosfolipídica

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

Parâmetros de coagulação laboratoriais

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Inibidores da gp-P

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

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

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

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

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

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

Indutores da gp-P

A coadministração de edoxabano com o indutor da gp-P, rifampicina, originou uma redução na média da AUC do edoxabano e a uma semivida mais curta, com possíveis reduções dos seus efeitos farmacodinâmicos. A utilização concomitante de edoxabano com outros indutores da gp-P (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão) pode originar redução das concentrações plasmáticas de edoxabano. O edoxabano deve ser utilizado com precaução quando coadministrado com indutores da gp-P.

Substratos da gp-P

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

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

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

Ácido acetilsalicílico: a coadministração de ácido acetilsalicílico (100 mg ou 325 mg) e edoxabano aumentou o tempo de hemorragia relativamente a ambos os medicamentos utilizados isoladamente. A coadministração de doses elevadas de ácido acetilsalicílico (325 mg) aumentou a C_{max} e a AUC do edoxabano no estado estacionário em 35% e 32%, respetivamente. A utilização concomitante crónica

de doses elevadas de ácido acetilsalicílico (325 mg) com edoxabano não é recomendada. A administração concomitante de doses superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico só deve ser efetuada sob supervisão médica.

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

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

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

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

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

Efeito do edoxabano sobre outros medicamentos

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança do edoxabano foi avaliada em dois estudos de fase 3 que incluíram 21.105 doentes com FANV (estudo ENGAGE AF-TIMI 48) e 8.292 doentes com TEV (TVP e EP) (estudo Hokusai-VTE).

A exposição média ao edoxabano 60 mg (incluindo a redução de dose para 30 mg) foi de 2,5 anos em 7.012 doentes, no estudo ENGAGE AF-TIMI 48 e de 251 dias em 4.118 doentes, no estudo Hokusai-VTE. Dos doentes tratados com edoxabano 60 mg (incluindo a redução de dose para 30 mg), 2.256 (32,2%) apresentaram reações adversas no estudo ENGAGE AF-TIMI 48 e 1.249 (30,3%) no estudo Hokusai-VTE.

Em ambos os estudos, as reações adversas relacionadas com hemorragia mais frequentes com edoxabano 60 mg, tendo por base os termos adjudicados, incluíram hemorragia cutânea dos tecidos moles (até 5,9%) e epistaxe (até 4,7%), enquanto, considerando apenas o estudo Hokusai-VTE, a reação adversa relacionada com hemorragia mais frequente foi a hemorragia vaginal (9,0%).

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

As outras reações adversas frequentes associadas ao edoxabano foram anemia, erupção cutânea e alterações das provas da função hepática.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela 3 fornece uma lista das reações adversas dos dois estudos de referência de fase 3, em doentes com TEV (TVP e EP) (estudo Hokusai-VTE) e FA (estudo ENGAGE AF-TIMI 48), combinadas para ambas as indicações. As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos e por frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

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

Classes de sistemas de órgãos	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Anemia	Frequente
Trombocitopenia	Pouco frequente
Doenças do sistema imunitário	
Hipersensibilidade	Pouco frequente
Reação anafilática	Raro
Edema alérgico	Raro
Doenças do sistema nervoso	
Tonturas	Frequente
Cefaleias	Frequente
Hemorragia intracraniana (HIC)	Pouco frequente
Hemorragia subaracnoideia	Raro

Classes de sistemas de órgãos	Frequência
Afeções oculares	
Hemorragia conjuntival/hemorragia da esclera	Pouco frequente
Hemorragia intraocular	Pouco frequente
Cardiopatias	
Hemorragia pericárdica	Raro
Vasculopatias	
Outras hemorragias	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Epistaxe	Frequente
Hemoptise	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	
Dor abdominal	Frequente
Hemorragia do trato GI inferior	Frequente
Hemorragia do trato GI superior	Frequente
Hemorragia bucal/hemorragia da faringe	Frequente
Náuseas	Frequente
Hemorragia retroperitoneal	Raro
Afeções hepatobiliares	
Bilirrubinemia aumentada	Frequente
Gama-glutamyltransferase aumentada	Frequente
Fosfatase alcalina do sangue aumentada	Pouco frequente
Transaminases aumentadas	Pouco frequente
Aspartato aminotransferase aumentada	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Hemorragia cutânea dos tecidos moles	Frequente
Erupção cutânea	Frequente
Prurido	Frequente
Urticária	Pouco frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Hemorragia intramuscular (sem síndrome compartimental)	Raro
Hemorragia intra-articular	Raro
Doenças renais e urinárias	
Hematúria macroscópica/hemorragia uretral	Frequente
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Hemorragia vaginal ¹	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Hemorragia no local de punção	Frequente
Exames complementares de diagnóstico	
Alterações das provas da função hepática	Frequente

Classes de sistemas de órgãos	Frequência
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Hemorragia no local cirúrgico	Pouco frequente
Hemorragia subdural	Raro
Hemorragia devida ao procedimento	Raro

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

Descrição das reações adversas selecionadas

Devido ao modo de ação farmacológico, a utilização de Lixiana pode estar associada a um risco acrescido de hemorragia, oculta ou evidente, de qualquer tecido ou órgão, que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) irão variar de acordo com a localização e o grau ou a extensão da hemorragia e/ou anemia (ver secção 4.9 Controlo da hemorragia). Em estudos clínicos, foram observadas com maior frequência hemorragias das mucosas (ex.: epistaxe, gastrointestinal, genitourinária) e anemia durante o tratamento prolongado com edoxabano, comparativamente ao tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito podem ser uma mais-valia para detetar hemorragias ocultas, quando considerado necessário. O risco de hemorragias pode estar aumentado em certos grupos de doentes, como por exemplo, os doentes com hipertensão arterial grave não controlada e/ou em tratamento concomitante afetando a hemostase (ver Risco hemorrágico na secção 4.4). A hemorragia menstrual pode estar intensificada e/ou prolongada. As complicações hemorrágicas poderão apresentar-se como fraqueza, palidez, tonturas, cefaleias ou edema inexplicável, dispneia e choque inexplicável.

Foram notificadas com Lixiana complicações secundárias conhecidas à hemorragia grave, tais como síndrome compartimental e insuficiência renal devidas à hipoperfusão. Por este motivo, ao avaliar-se o estado de qualquer doente tratado com anticoagulantes, deverá ser considerada a possibilidade de hemorragia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

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

Controlo da hemorragia

Se ocorrer uma complicação hemorrágica num doente tratado com edoxabano, a administração seguinte de edoxabano deve ser adiada ou o tratamento interrompido, se se considerar adequado. O edoxabano tem uma semivida de aproximadamente 10 a 14 horas (ver secção 5.2). O tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade e localização da hemorragia. Pode utilizar-se o

tratamento sintomático apropriado, conforme necessário, como por exemplo, compressão mecânica (ex.: na epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controlo de hemorragia, reposição hídrica e suporte hemodinâmico, produtos derivados do sangue (concentrado de eritrócitos ou plasma fresco congelado, dependendo se está associada uma anemia ou uma coagulopatia) ou plaquetas.

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

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

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

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes antitrombóticos, código ATC: B01AF03

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

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

transferência do tratamento com dabigatrano, no entanto, isto não levou a um prolongamento do tempo de hemorragia.

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

Eficácia e segurança clínicas

Prevenção de acidente vascular cerebral e de embolismo sistémico

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

No estudo de referência ENGAGE AF-TIMI 48 (um estudo orientado em função dos acontecimentos de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, realizado em dupla ocultação, dupla simulação e de grupos paralelos) 21.105 indivíduos com uma pontuação média de CHADS₂ de 2,8, foram aleatorizados para o grupo de tratamento com edoxabano 30 mg uma vez por dia, para o grupo de tratamento com edoxabano 60 mg uma vez por dia ou para varfarina. Os indivíduos em ambos os grupos de tratamento do edoxabano receberam apenas metade da dose no caso de estar presente um ou mais dos seguintes fatores clínicos: compromisso renal moderado (ClCr 30 – 50 ml/min), baixo peso corporal (\leq 60 kg) ou utilização concomitante de inibidores específicos da gp-P (verapamil, quinidina, dronedarona).

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi composto de AVC e AES. Os parâmetros de avaliação secundários da eficácia incluíram: o composto de AVC, AES e mortalidade cardiovascular (CV); os acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE), que são o composto de enfarte do miocárdio (EM) não fatal, AVC não fatal, AES não fatal e morte devido a causa CV ou hemorragia; o composto de AVC, AES e mortalidade por todas as causas.

A exposição mediana ao fármaco em estudo para ambos os grupos de tratamento com edoxabano (60 mg e 30 mg) foi de 2,5 anos. O tempo de seguimento mediano do estudo, para ambos os grupos de tratamento com edoxabano (60 mg e 30 mg), foi de 2,8 anos. A exposição mediana foi de 15.471 e 15.840 indivíduo-anos para os grupos de tratamento com edoxabano 60 mg e 30 mg, respetivamente; sendo o seguimento mediano de 19.191 e 19.216 indivíduo-anos para os grupos de tratamento com edoxabano 60 mg e 30 mg, respetivamente.

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

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

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

Parâmetro de avaliação primário	Edoxabano 60 mg (Redução da dose para 30 mg) (N = 7.012)	Varfarina (N = 7.012)
Primeiro acidente vascular cerebral/AES^a		
n	182	232
Taxa de acontecimentos (%/ano) ^b	1,18	1,50
RR (IC 97,5%)	0,79 (0,63; 0,99)	
Valor de <i>p</i> para a não inferioridade ^c	<0,0001	
Primeiro acidente vascular cerebral isquêmico		
n	135	144
Taxa de acontecimentos (%/ano) ^b	0,87	0,93
RR (IC 95%)	0,94 (0,75; 1,19)	
Primeiro acidente vascular cerebral hemorrágico		
n	40	76
Taxa de acontecimentos (%/ano) ^b	0,26	0,49
RR (IC 95%)	0,53 (0,36; 0,78)	
Primeiro AES		
n (%/ano) ^a	8 (0,05)	13 (0,08)
RR (IC 95%)	0,62 (0,26; 1,50)	

Abreviaturas: RR = razão do risco *versus* varfarina, IC = intervalo de confiança, n = número de acontecimentos, mITT = intenção de tratar modificada, N = número de indivíduos na população mITT, AES = acontecimento embólico sistêmico.

^a Um indivíduo pode estar representado em múltiplas linhas.

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 5: Número de episódios isquémicos/AES por categoria de depuração da creatinina no ENGAGE AF-TIMI 48, análise mITT definida no estudo global

Subgrupo de ClCr (ml/min)	Edoxabano 60 mg (N = 7.012)			Varfarina (N = 7.012)			RR (IC 95%)
	n	Número de acontecimentos	Taxa de acontecimentos (%/ano)	n	Número de acontecimentos	Taxa de acontecimentos (%/ano)	
≥ 30 a ≤ 50	1.302	63	1,89	1.305	67	2,05	0,93 (0,66; 1,31)
> 50 a ≤ 70	2.093	85	1,51	2.106	95	1,70	0,88 (0,66; 1,18)
> 70 a ≤ 90	1.661	45	0,99	1.703	50	1,08	0,92 (0,61; 1,37)
> 90 a ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64; 1,89)
> 110 a ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57; 2,85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Abreviaturas: N = número de indivíduos na população mITT no período de estudo global, n = número de doentes no subgrupo

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

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

Foram efetuados testes de superioridade no Período Global de Estudo ITT.

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

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

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

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

O edoxabano 60 mg (incluindo a redução de dose para 30 mg) resultou numa menor taxa de mortalidade cardiovascular comparativamente com a varfarina [RR (IC 95%): 0,86 (0,77, 0,97)]. Dados de eficácia adjudicados para a mortalidade por subgrupos renais (edoxabano *versus* varfarina): ClCr 30 a \leq 50 ml/min [RR (IC 95%): 0,80 (0,65; 0,99)]; ClCr > 50 a < 80 ml/min [RR (IC 95%): 0,75 (0,62; 0,90)]; ClCr \geq 80 ml/min [RR (IC 95%): 1,16 (0,92; 1,46)].

Segurança em doentes com FANV no estudo ENGAGE AF-TIMI 48

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

Verificou-se uma redução significativa do risco a favor do grupo de tratamento com edoxabano 60 mg, em comparação com o grupo da varfarina, em termos de hemorragia *major* (2,75% e 3,43% por ano, respetivamente) [RR (IC 95%): 0,80 (0,71, 0,91); $p = 0,0009$], HIC (0,39% e 0,85% por ano, respetivamente) [RR (IC 95%): 0,47 (0,34, 0,63); $p < 0,0001$] e outros tipos de hemorragia (Tabela 6).

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

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

	Edoxabano 60mg (incluindo a redução de dose para 30 mg) (N = 7.012)	Varfarina (N = 7.012)
Hemorragia <i>major</i>		
n	418	524
Taxa de acontecimentos (%/ano) ^a	2,75	3,43
RR (IC 95%)	0,80 (0,71; 0,91)	
valor de <i>p</i>	0,0009	
HIC^b		
n	61	132
Taxa de acontecimentos (%/ano) ^a	0,39	0,85
RR (IC 95%)	0,47 (0,34; 0,63)	
Hemorragia fatal		
n	32	59
Taxa de acontecimentos (%/ano) ^a	0,21	0,38
RR (IC 95%)	0,55 (0,36; 0,84)	
Hemorragia CRNM		
n	1.214	1.396
Taxa de acontecimentos (%/ano) ^a	8,67	10,15
RR (IC 95%)	0,86 (0,80; 0,93)	
Qualquer hemorragia confirmada^c		
n	1.865	2.114
Taxa de acontecimentos (%/ano) ^a	14,15	16,40
RR (IC 95%)	0,87 (0,82; 0,92)	

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

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

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

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

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

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

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

Subgrupo de ClCr (ml/min)	Edoxabano 60 mg (N = 7.012)			Varfarina (N = 7.012)			RR (IC 95%)
	n	Número de acontecimentos	Taxa de acontecimentos (%/ano)	n	Número de acontecimentos	Taxa de acontecimentos (%/ano)	
≥ 30 a ≤ 50	1.302	96	3,91	1.305	128	5,23	0,75 (0,58; 0,98)
> 50 a ≤ 70	2.093	148	3,31	2.106	171	3,77	0,88 (0,71; 1,10)
> 70 a ≤ 90	1.661	108	2,88	1.703	119	3,08	0,93 (0,72; 1,21)
> 90 a ≤ 110	927	29	1,33	960	56	2,48	0,54 (0,34; 0,84)
> 110 a ≤ 130	497	20	1,70	469	24	2,14	0,79 (0,44; 1,42)
> 130	462	13	1,18	418	21	2,08	0,58 (0,29; 1,15)

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

Subgrupo de ClCr (ml/min)	Edoxabano 60 mg (N = 7.012)			Varfarina (N = 7.012)			RR (IC 95%)
	n	Número de acontecimentos	Taxa de acontecimentos (%/ano)	n	Número de acontecimentos	Taxa de acontecimentos (%/ano)	
≥ 30 a ≤ 50	1.302	9	0,36	1.305	18	0,72	0,51 (0,23; 1,14)
> 50 a ≤ 70	2.093	8	0,18	2.106	23	0,50	0,35 (0,16; 0,79)
> 70 a ≤ 90	1.661	10	0,26	1.703	9	0,23	1,14 (0,46; 2,82)
> 90 a ≤ 110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
> 110 a ≤ 130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
> 130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

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

Subgrupo de ClCr (ml/min)	Edoxabano 60 mg (N = 7.012)			Varfarina (N = 7.012)			RR (IC 95%)
	n	Número de acontecimentos	Taxa de acontecimentos (%/ano)	n	Número de acontecimentos	Taxa de acontecimentos (%/ano)	
≥ 30 a ≤ 50	1.302	16	0,64	1.305	35	1,40	0,45 (0,25; 0,81)
> 50 a ≤ 70	2.093	19	0,42	2.106	51	1,10	0,38 (0,22; 0,64)
> 70 a ≤ 90	1.661	17	0,44	1.703	35	0,89	0,50 (0,28; 0,89)
> 90 a ≤ 110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27; 2,86)
> 110 a ≤ 130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
> 130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Abreviaturas: N = número de indivíduos na população mITT no período de estudo global,

n = número de doentes no subgrupo

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

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

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

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

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

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

No estudo de referência Hokusai-VTE, 8.292 indivíduos foram aleatorizados para receber terapêutica inicial com heparina (enoxaparina ou heparina não fracionada) seguida de edoxabano 60 mg uma vez por dia ou o comparador. No braço do comparador, os indivíduos receberam terapêutica inicial com heparina concomitantemente com varfarina, titulada para um INR alvo de 2,0 a 3,0, seguida de varfarina isolada. A duração do tratamento foi de 3 a 12 meses, tendo sido determinada pelo investigador com base nas características clínicas do doente.

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

A duração da terapêutica foi de pelo menos 3 meses para 3.718 (91,6%) indivíduos que receberam edoxabano *versus* 3.727 (91,4%) indivíduos que receberam varfarina, tendo sido de pelo menos 6 meses para 3.495 (86,1%) indivíduos que receberam edoxabano *versus* 3.491 (85,6%) indivíduos que receberam varfarina e de 12 meses para 1.643 (40,5%) indivíduos que receberam edoxabano *versus* 1.659 (40,4%) indivíduos que receberam varfarina.

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

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

No estudo Hokusai-TEV (Tabela 10) demonstrou-se que o edoxabano é não inferior à varfarina para o resultado primário de eficácia, TEV recorrente, o que ocorreu em 130 de 4.118 indivíduos (3,2%) no grupo do edoxabano *versus* 146 de 4.122 indivíduos (3,5%) no grupo da varfarina [RR (IC 95%): 0,89 (0,70; 1,13); $p < 0,0001$ para a não inferioridade]. No grupo da varfarina, o TIT (tempo no intervalo terapêutico, INR 2,0 a 3,0) mediano foi de 65,6%. Os indivíduos que apresentavam EP (com ou sem TVP), 47 (2,8%) indivíduos tratados com edoxabano e 65 (3,9%) tratados com varfarina tiveram um TEV recorrente [RR (IC 95%): 0,73 (0,50; 1,06)].

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

Parâmetro de avaliação primário ^a	Edoxabano 60 mg (Redução da dose para 30 mg) (N = 4.118)	Varfarina (N = 4.122)	Edoxabano vs varfarina RR (IC 95%) ^b Valor de p^c
Todos os indivíduos com TEV sintomático recorrente ^c , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70; 1,13) valor de $p < 0,0001$ (não inferioridade)
EP com ou sem TVP	73 (1,8)	83 (2,0)	
EP fatal ou morte em que não se pode excluir EP	24 (0,6)	24 (0,6)	
EP não fatal	49 (1,2)	59 (1,4)	
Apenas TVP	57 (1,4)	63 (1,5)	

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

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

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

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

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

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

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

Numa análise de subgrupo pré-especificada de indivíduos com EP, foram identificados 447 (30,6%) e 483 (32,2%) indivíduos tratados com edoxabano e varfarina, respetivamente, como tendo EP e NT-proBNP \geq 500 pg/ml. O resultado primário de eficácia ocorreu em 14 (3,1%) e 30 (6,2%) dos indivíduos que receberam edoxabano e varfarina, respetivamente [RR (IC 95%): 0,50 (0,26, 0,94)].

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

Segurança em doentes com TEV (TVPe EP) no estudo Hokusai-VTE

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

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

Verificou-se uma redução significativa do risco a favor do edoxabano comparativamente com a varfarina para o parâmetro de avaliação primário de segurança, ocorrência de hemorragia clinicamente relevante, composto por hemorragia *major* ou hemorragia clinicamente relevante não-*major* (CRNM), que ocorreu em 349 de 4.118 (8,5%) indivíduos no grupo do edoxabano e em 423 de 4.122 (10,3%) indivíduos no grupo da varfarina [RR (IC 95%): 0,81 (0,71, 0,94); $p = 0,004$ para a superioridade].

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

	Edoxabano 60 mg (incluindo a redução de dose para 30 mg) (N = 4.118)	Varfarina (N = 4.122)
Hemorragia clinicamente relevante (Major e CRNM),^b n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
RR (IC 95%)	0,81 (0,71; 0,94)	
valor de <i>p</i>	0,004 (para a superioridade)	
Hemorragia major, n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
RR (IC 95%)	0,84 (0,59; 1,21)	
HIC fatal	0	6 (0,1)
HIC não fatal	5 (0,1)	12 (0,3)
Hemorragia CRNM		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
RR (IC 95%)	0,80 (0,68; 0,93)	
Todas as hemorragias		
n	895 (21,7)	1.056 (25,6)
RR (IC 95%)	0,82 (0,75; 0,90)	

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

- ^a Período de tratamento: tempo desde a primeira dose de fármaco em estudo até à última dose, acrescido de 3 dias.
- ^b Parâmetro de avaliação primário de segurança: hemorragia clinicamente relevante (composto por hemorragia *major* e hemorragia clinicamente relevante não-*major*).

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

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

Doentes submetidos a cardioversão

Foi conduzido um estudo multicêntrico, prospetivo, aleatorizado, sem ocultação, com avaliação em ocultação do parâmetro de avaliação final (ENSURE-AF) que aleatorizou 2199 indivíduos (sem exposição anterior a anticoagulantes orais e com pré-tratamento) com fibrilhação auricular não valvular programados para cardioversão, para comparar 60 mg de edoxabano uma vez por dia com enoxaparina/varfarina para manter uma razão normalizada internacional (INR) terapêutica de 2,0-3,0 (aleatorizados numa razão de 1:1), o TIT médio para a varfarina foi de 70,8%. Foram tratados um total de 2149 indivíduos com edoxabano (N = 1067) ou com enoxaparina/varfarina (N = 1082). Os indivíduos no grupo de tratamento do edoxabano receberam 30 mg uma vez por dia se um ou mais dos seguintes fatores clínicos estivessem presentes: compromisso renal moderado (ClCr 30 – 50 ml/min),

baixo peso corporal (≤ 60 kg) ou utilização concomitante de inibidores específicos da gp-P. A maior parte dos indivíduos nos grupos do edoxabano e varfarina efetuaram cardioversão (83,7% e 78,9%, respectivamente) ou foram autoconvertidos (6,6% e 8,6%, respectivamente). Foi empregue cardioversão orientada por ETE (no período de 3 dias após o início) ou convencional (pelo menos 21 dias de pré-tratamento). Os indivíduos foram mantidos em tratamento durante 28 dias após a cardioversão.

O resultado primário de eficácia consistiu na agregação de todos os AVC, AES, EM e mortalidade CV. Ocorreu um total de 5 (0,5%; IC 95% de 0,15%-1,06%) acontecimentos em indivíduos no grupo do edoxabano (N = 1095) e 11 (1,0%; IC 95% de 0,50%-1,78%) acontecimentos no grupo da varfarina (N = 1104); razão de probabilidade de 0,46 (IC 95% de 0,12 – 1,43); período de estudo global do conjunto de análise de ITT com uma duração média de 66 dias.

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

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com edoxabano em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção da trombose arterial, no tratamento do tromboembolismo e na prevenção do tromboembolismo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O edoxabano é absorvido atingindo concentrações plasmáticas máximas no período de 1 - 2 horas. A biodisponibilidade absoluta do edoxabano é de aproximadamente 62%. Os alimentos aumentam a exposição máxima numa extensão variável, mas têm um efeito mínimo na exposição total. O edoxabano foi administrado com ou sem alimentos nos estudos ENGAGE AF-TIMI 48 e Hokusai-VTE. O edoxabano é fracamente solúvel num pH de 6,0 ou superior. A coadministração de inibidores da bomba de prótons não teve um impacto relevante na exposição do edoxabano.

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

Em indivíduos saudáveis, estima-se que a depuração total do edoxabano seja de 22 (± 3) l/hora, sendo 50% eliminado por via renal (11 l/hora). A depuração renal corresponde a aproximadamente 35% da

dose administrada. O metabolismo e a excreção biliar/intestinal são responsáveis pela restante eliminação. O tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) para a administração oral é de 10 - 14 horas.

Linearidade/não linearidade

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

Populações especiais

Idosos

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

Sexo

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

Origem étnica

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

Compromisso renal

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

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

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

Atividade anti-Fxa por categoria de ClCr

A tabela 12 abaixo mostra a atividade anti-Fator Xa do edoxabano por categoria de ClCr para cada indicação.

Tabela 12: Atividade anti-FXa do edoxabano por depuração da creatinina

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

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

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

² Pré-dose é equivalente a C_{mín}

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

Hemodiálise

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

Compromisso hepático

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

Peso corporal

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

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

O TP, INR, TTPa e o anti-fator Xa correlacionam-se de forma linear com as concentrações de edoxabano.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Toxicologia reprodutiva

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

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

Em estudos de reprodução realizados em animais, o coelho revelou um aumento da incidência de alterações na vesícula biliar com uma dosagem de 200 mg/kg, o que corresponde a aproximadamente 65 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD), de 60 mg/dia, com base na área total de superfície corporal em mg/m^2 . Verificou-se um aumento de abortos pós-implantação em ratos com 300 mg/kg/dia (aproximadamente 49 vezes a MRHD) e no coelho com 200 mg/kg/dia (aproximadamente 65 vezes a MRHD), respetivamente.

O edoxabano foi excretado no leite materno de ratos lactantes.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Amido pré-gelificado
Crospovidona
Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento:

Hipromelose (E464)
Macrogol 8000
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Cera de carnaúba
Comprimidos revestidos por película de 15 mg e 60 mg: óxido de ferro amarelo (E172)
Comprimidos revestidos por película de 15 mg e 30 mg: óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos revestidos por película de 15 mg:

Blisters de PVC/alumínio. Embalagens de 10 comprimidos revestidos por película.

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

Comprimidos revestidos por película de 30 e 60 mg:

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Alemanha

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

Comprimidos revestidos por película de 15 mg: EU/1/15/993/001, EU/1/15/993/016

Comprimidos revestidos por película de 30 mg: EU/1/15/993/002, EU/1/15/993/004-015

Comprimidos revestidos por película de 60 mg: EU/1/15/993/003 EU/1/15/993/017-028

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

Data da primeira autorização: 19 de junho de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

13 de maio de 2019

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