

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

P^rTeva-Edoxaban

Comprimés d'édoxaban

Comprimés d'édoxaban (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté)
de 15 mg, 30 mg et 60 mg, pour voie orale

Anticoagulant

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Ontario
Canada M1B 2K9

Date d'autorisation initiale :
Le 5 mai 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 278020

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Sans objet au moment de l'autorisation.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation du produit ne figurent pas aux présentes.

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Cas particuliers	16
7.1.1 Grossesse	16
7.1.2 Allaitement	17
7.1.3 Enfants (< 18 ans)	17
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	19
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	23
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	24
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.1 Interactions médicamenteuses graves	24
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	24
9.3 Interactions médicament-comportement	25
9.4 Interactions médicament-médicament	25
9.5 Interactions médicament-aliments	29
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales	29
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	29
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29

10.1	Mode d'action	29
10.2	Pharmacodynamie.....	29
10.3	Pharmacocinétique	31
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	36
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		37
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
14	ESSAIS CLINIQUES	38
14.1	Essais cliniques, par indication	38
14.2	Études de biodisponibilité comparative.....	51
15	MICROBIOLOGIE	52
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	52
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	53
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		54

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Teva-Edoxaban (comprimés d'édoxaban) est indiqué dans les cas suivants :

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral et des événements emboliques systémiques chez les patients qui souffrent de fibrillation auriculaire et pour lesquels l'anticoagulothérapie est appropriée.
- Traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) (thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [EP]) et prévention des récurrences de TVP et d'EP.

1.1 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité des comprimés d'édoxaban n'ayant pas encore été établies chez les enfants de moins de 18 ans, l'utilisation de Teva-Edoxaban n'est pas recommandée chez ces patients.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur la prévention de l'AVC chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, le traitement de la TEV et la prévention des récurrences de TVP et d'EP comprenaient des patients de > 65 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Tableau 5, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de Teva-Edoxaban est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Hémorragie active d'importance clinique, y compris le saignement gastro-intestinal ;
- Lésions ou affections comportant une augmentation du risque d'hémorragie importante sur le plan clinique, p. ex. infarctus cérébral récent (hémorragique ou ischémique), ulcère gastroduodénal actif ayant causé un saignement récent, trouble de l'hémostase spontané ou acquis ;
- Hépatopathie associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Insuffisance hépatique](#)) ;
- Administration concomitante de tout autre anticoagulant, y compris :
 - l'héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses utilisées pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central,
 - les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), telles que l'énoxaparine et la daltéparine,
 - les dérivés hépariniques, tels que le fondaparinux,
 - les anticoagulants oraux, tels que la warfarine, le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban, sauf dans le cas où l'anticoagulant oral remplace Teva-Edoxaban ou est remplacé par ce dernier,
- Grossesse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cas particuliers, Grossesse](#)) ;
- Allaitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cas particuliers, Allaitement](#)) ;

- Hypersensibilité à l'édoxaban ou à tout autre ingrédient du produit. Pour en connaître la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Comme dans le cas de tout autre anticoagulant oral n'appartenant pas à la classe des antagonistes de la vitamine K (AVK), le patient doit comprendre ce type de traitement et être prêt à s'y conformer avant que l'administration de Teva-Edoxaban ne débute.

Pour que son efficacité soit optimale, Teva-Edoxaban doit être pris régulièrement, tel qu'il est prescrit. Sauf indication médicale, toute interruption temporaire du traitement doit être évitée.

L'administration de Teva-Edoxaban doit être précédée d'une détermination de la clairance estimative de la créatinine (ClCr) chez tous les patients, et la fonction rénale de ces derniers doit être évaluée pendant le traitement lorsque l'état clinique le justifie. La fonction rénale doit être évaluée par ClCr au moins une fois l'an, en particulier lorsqu'elle est susceptible d'être compromise, comme en cas d'infarctus aigu du myocarde (IAM), d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée, d'utilisation accrue de diurétiques, de déshydratation, d'hypovolémie, etc. Une détérioration cliniquement importante de la fonction rénale peut nécessiter un ajustement de la posologie de Teva-Edoxaban ou l'interruption du traitement (voir [Insuffisance rénale](#) ci-dessous).

Durant la mise au point clinique des comprimés d'édoxaban, la méthode utilisée pour estimer la fonction rénale (ClCr en mL/min) était celle de Cockcroft-Gault, dont la formule s'énonce comme suit :

$$\text{Hommes : } \frac{(140 - \text{âge})(\text{années}) \times \text{poids}(kg) \times 1,23}{\text{créatinine sérique} \left(\frac{\mu\text{mol}}{l} \right)} \text{ ou } \frac{(140 - \text{âge})(\text{années}) \times \text{poids}(kg)}{72 \times \text{créatinine sérique} \left(\frac{mg}{100 mL} \right)}$$

$$\text{Femmes : } \frac{(140 - \text{âge})(\text{années}) \times \text{poids}(kg) \times 1,04}{\text{créatinine sérique} \left(\frac{\mu\text{mol}}{l} \right)} \text{ ou } \frac{(140 - \text{âge})(\text{années}) \times \text{poids}(kg) \times 0,85}{72 \times \text{créatinine sérique} \left(\frac{mg}{100 mL} \right)}$$

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire

La dose habituelle de Teva-Edoxaban recommandée est de 60 mg une fois par jour.

Traitement de la TEV et prévention des récurrences de TVP et d'EP

La dose de Teva-Edoxaban recommandée est de 60 mg une fois par jour, après un traitement initial de 5 à 10 jours par un anticoagulant parentéral.

La durée du traitement doit être personnalisée d'après une évaluation minutieuse du rapport entre les bienfaits du traitement et le risque de saignement. On s'appuiera sur les facteurs de risque transitoires (p. ex. une intervention chirurgicale, un traumatisme ou une immobilisation) pour le traitement de courte durée (au moins trois mois), et sur les facteurs de risque permanents ou la présence d'une TVP ou d'une EP idiopathiques pour le traitement au long cours.

Réduction de la posologie dans la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire et dans les cas de TEV

La dose de Teva-Edoxaban recommandée est de 30 mg une fois par jour chez les patients présentant au moins un des facteurs cliniques suivants :

- Insuffisance rénale modérée (ClCr : 30 – 50 mL/min) ou grave (ClCr : 15 – 29 mL/min)
- Faible poids corporel (≤ 60 kg)
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur de la P-gp, à l'exception de l'amiodarone et du vérapamil

Tableau 1 – Résumé de la posologie dans la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire et dans les cas de TEV (TVP et EP)

Guide sommaire de la posologie	
Dose recommandée pour la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire :	60 mg une fois par jour
Dose recommandée dans les cas de TEV :	60 mg une fois par jour (après un traitement initial par héparine)
Insuffisance rénale : Modérée (ClCr : 30 - 50 mL/min) ou Grave (ClCr : 15 - 29 mL/min) Faible poids corporel : ≤ 60 kg Utilisation d'un inhibiteur de la P-gp, à l'exception de l'amiodarone et du vérapamil	30 mg une fois par jour

Insuffisance rénale

En raison de leur exclusion des essais pivots de phase III, il existe peu de données concernant les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) ou sous dialyse. Par conséquent, Teva-Edoxaban n'est pas recommandé chez ces derniers (voir [7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)).

Tableau 2 – Résumé de la posologie dans la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire et dans les cas de TEV chez les insuffisants rénaux

Insuffisance rénale	Clairance de la créatinine (ClCr) mL/min	Dose quotidienne de Teva-Edoxaban

Légère	> 50 – 80	60 mg
Modérée	30 – 50	30 mg
Grave	15 – 29	30 mg
Néphropathie terminale ou dialyse*	< 15	Non recommandé (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE)

* La contribution de l'hémodialyse à la clairance de l'édoxaban est négligeable.

Insuffisance hépatique

La dose de Teva-Edoxaban recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée est de 60 mg une fois par jour (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Les comprimés d'édoxaban n'ayant pas fait l'objet d'étude chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)), son emploi n'est pas recommandé chez ces derniers.

Teva-Edoxaban est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une hépatopathie associée à un trouble de la coagulation intrinsèque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Patients subissant une cardioversion

Le traitement par Teva-Edoxaban peut être amorcé ou poursuivi chez les patients susceptibles d'avoir besoin d'une cardioversion. Dans le cas d'une cardioversion guidée par échocardiographie transœsophagienne (ETO) chez un patient n'ayant jamais reçu d'anticoagulants, on doit s'assurer d'une anticoagulation adéquate en administrant Teva-Edoxaban au moins 2 heures avant la cardioversion (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacodynamie](#) et [Pharmacocinétique](#)). La cardioversion doit avoir lieu au plus tard 12 heures après l'administration de la dose d'édoxaban le jour de l'intervention.

Pour tous les patients subissant une cardioversion : Avant de procéder à la cardioversion, il faut avoir obtenu la confirmation que le patient a bel et bien pris Teva-Edoxaban comme il le lui a été prescrit. La décision d'amorcer le traitement et la durée de ce dernier doivent reposer sur les lignes directrices reconnues pour le traitement anticoagulant des patients subissant une cardioversion.

Patients âgés

Il n'est généralement pas nécessaire de réduire la posologie chez ces patients. Le vieillissement peut être associé à une diminution de la fonction rénale (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

Substitution de Teva-Edoxaban à un autre médicament et vice versa

Il est important que l'anticoagulothérapie ne soit pas interrompue dans la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire et dans le traitement de la TEV. Or certaines situations peuvent justifier un changement d'anticoagulant.

Tableau 3 – Recommandations pour la substitution de Teva-Edoxaban à un autre médicament et vice versa

Passage de :	à Teva-Edoxaban
Antagoniste de la vitamine K (AVK)	Interrompre l'administration de l'AVK et amorcer le traitement par Teva-Edoxaban une fois le rapport normalisé international (RNI) $\leq 2,5$.
Autre anticoagulant oral qu'un AVK	Interrompre l'administration de l'anticoagulant oral non AVK et amorcer le traitement par Teva-Edoxaban au moment où la dose suivante de l'anticoagulant non AVK devrait être administrée (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).
Anticoagulant sous-cutané	Interrompre l'administration de l'anticoagulant sous-cutané et amorcer le traitement par Teva-Edoxaban au moment prévu pour la dose suivante de l'anticoagulant sous-cutané.
Héparine non fractionnée	Interrompre la perfusion d'héparine non fractionnée et amorcer le traitement par Teva-Edoxaban 4 heures plus tard.
Passage de :	à un autre médicament
Teva-Edoxaban	<i>AVK par voie orale</i> : Administrer une dose de Teva-Edoxaban de 30 mg (15 mg dans le cas des patients qui doivent recevoir une dose réduite en raison d'une ou plusieurs des situations suivantes : insuffisance rénale modérée ou grave [ClCr : 15 – 50 mL/min], faible poids corporel ou utilisation concomitante d'un inhibiteur de la P-gp [à l'exception de l'amiodarone et du vérapamil]) avec une dose appropriée d'AVK. Le RNI doit être mesuré au moins une fois par semaine et, afin que Teva-Edoxaban ait le moins d'effet possible sur ce paramètre, il doit être déterminé tout juste avant l'administration de la dose quotidienne de Teva-Edoxaban. Une fois que le RNI a atteint une valeur stable $\geq 2,0$, on doit mettre fin à l'administration de Teva-Edoxaban.
	<i>AVK par voie parentérale</i> : Interrompre l'administration de Teva-Edoxaban et administrer un anticoagulant par voie parentérale et un AVK au moment prévu pour la prochaine dose de Teva-Edoxaban. Une fois que le RNI a atteint une valeur stable $\geq 2,0$, interrompre l'administration de l'anticoagulant parentéral tout en poursuivant celle de l'AVK.
	<i>Anticoagulants oraux non AVK</i> : Interrompre l'administration de Teva-Edoxaban et amorcer le traitement par l'anticoagulant oral non AVK au moment prévu pour la prochaine dose de Teva-Edoxaban.
	<i>Anticoagulants parentéraux</i> : Interrompre l'administration de Teva-Edoxaban et amorcer le traitement par l'anticoagulant parentéral moment prévu pour la prochaine dose de Teva-Edoxaban.

4.4 Administration

Teva-Edoxaban doit être pris une fois par jour, avec ou sans aliments (voir [9.5 Interactions médicament-aliments](#)).

Si le patient est incapable d'avaler les comprimés Teva-Edoxaban entiers, ceux-ci peuvent être écrasés et mélangés à de l'eau ou à de la compote de pommes, puis administrés immédiatement par voie orale.

On peut également écraser les comprimés Teva-Edoxaban et les mettre en suspension dans 60 à 90 mL d'eau, puis administrer cette suspension au moyen d'une sonde gastrique (dans l'étude *in vitro*, une sonde de calibre 10 à 18 FR et de 120 cm de longueur a été utilisée) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)). Après l'administration de Teva-Edoxaban, la sonde doit être rincée à l'eau. La suspension de Teva-Edoxaban doit être administrée dans les 4 heures suivant sa préparation. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la suspension doit être remuée avant son administration.

Les comprimés Teva-Edoxaban écrasés sont stables jusqu'à 4 heures durant dans l'eau ou la compote de pommes.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli, le patient doit prendre la dose de Teva-Edoxaban omise le plus tôt possible, le même jour. Le patient ne doit pas prendre une dose deux fois plus élevée pour tenter de se rattraper. Le lendemain, il doit recommencer à prendre son médicament selon l'horaire habituel.

5 SURDOSAGE

Le surdosage de Teva-Edoxaban peut entraîner une hémorragie. On a très peu d'expérience sur les cas de surdosage. Selon la situation clinique, il faut soit interrompre l'administration de Teva-Edoxaban, soit retarder l'administration de la dose suivante, en tenant compte de la demi-vie ($t_{1/2}$) du médicament, qui est de 10 à 14 heures. En présence d'un saignement, il faut prendre les mesures appropriées (p. ex., transfusion de globules rouges concentrés ou traitement hémostatique).

Il n'existe pas d'antidote spécifique contre les effets des comprimés d'édoxaban. Bien qu'ils n'aient pas été évalués chez des patients, les concentrés de facteurs du complexe prothrombique contenant 3 ou 4 facteurs, les concentrés de facteurs du complexe prothrombique activé et le facteur VIIa recombinant peuvent être envisagés pour contrecarrer l'effet anticoagulant des comprimés d'édoxaban.

Concentrés de complexe prothrombique contenant 4 facteurs : Chez les sujets en bonne santé, l'administration de 50 UI/kg d'un concentré de 4 facteurs du complexe prothrombique a neutralisé l'effet anticoagulant des comprimés d'édoxaban dans les 30 minutes suivant la fin de la perfusion.

Concentrés de complexe prothrombique contenant 3 facteurs : Chez les sujets en bonne santé, l'administration d'un concentré de 3 facteurs du complexe prothrombique a rétabli la production de thrombine mais n'a pas normalisé le temps de Quick.

Dans les modèles animaux, les concentrés de facteurs du complexe prothrombique contenant 3 ou 4 facteurs, les concentrés de facteurs du complexe prothrombique activé et le facteur VIIa recombinant ont fait rétrocéder les biomarqueurs de la coagulation ainsi que les hémorragies.

Il y a peu de chances que le sulfate de protamine, la vitamine K ou l'acide tranexamique puissent neutraliser les effets anticoagulants des comprimés d'édoxaban.

La contribution de l'hémodialyse à la clairance de l'édoxaban est négligeable.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 15 mg, 30 mg et 60 mg	Carbonate de calcium, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (comprimés de 60 mg et de 15 mg), oxyde de fer rouge (comprimés de 30 mg et de 15 mg), polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc

Teva-Edoxaban est offert sous forme de comprimés pelliculés ronds de 60 mg, 30 mg ou 15 mg pour administration orale et portent un code d'identification marqué en creux.

Les ingrédients inactifs sont les suivants : croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

Les enrobages colorés contiennent les ingrédients suivants : carbonate de calcium, hypromellose, oxyde de fer jaune (comprimés de 60 mg et de 15 mg), oxyde de fer rouge (comprimés de 30 mg et de 15 mg), polyéthylèneglycol et talc.

Comprimés de 60 mg

Comprimés pelliculés ronds de couleur jaune, portant les marques « TV » et « 60 » gravées de part et d'autre.

Chaque comprimé de 60 mg contient 80,82 mg de tosylate d'édoxaban monohydraté, soit l'équivalent de 60 mg d'édoxaban.

Comprimés de 30 mg

Comprimés pelliculés ronds de couleur rose, portant les marques « TV » et « 30 » gravées de part et d'autre.

Chaque comprimé de 30 mg contient 40,41 mg de tosylate d'édoxaban monohydraté, soit l'équivalent de 30 mg d'édoxaban.

Comprimés de 15 mg

Comprimés pelliculés orange pâle ronds, portant les marques « TV » et « 15 » gravées de part et d'autre.

Chaque comprimé de 15 mg contient 20,2 mg de tosylate d'édoxaban monohydraté, soit l'équivalent de 15 mg d'édoxaban.

Les comprimés Teva-Edoxaban sont offerts dans les conditionnements suivants :

Comprimés de 15 mg : Flacons en PEHD contenant 100 comprimés et plaquettes alvéolées de 30 comprimés

Comprimés de 30 mg : Flacons en PEHD contenant 30, 100 ou 500 comprimés et plaquettes alvéolées de 30 comprimés

Comprimés de 60 mg : Flacons en PEHD contenant 30, 100 ou 500 comprimés et plaquettes alvéolées de 30 comprimés

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'INTERRUPTION PRÉMATURÉE DU TRAITEMENT PAR QUELQUE ANTICOAGULANT ORAL QUE CE SOIT, Y COMPRIS TEVA-EDOXABAN, AUGMENTE LE RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES.

Afin de réduire le risque, envisager l'administration d'un autre anticoagulant si le traitement par Teva-Edoxaban est interrompu pour une autre raison qu'une hémorragie pathologique ou la fin de la cure (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Hémorragie

Teva-Edoxaban augmente le risque hémorragique et peut causer des saignements graves potentiellement mortels. Évaluer rapidement tout signe ou symptôme de perte de sang. Interrompre l'administration de Teva-Edoxaban chez les patients qui présentent une hémorragie active d'importance clinique. Comme les autres anticoagulants, Teva-Edoxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un risque accru de saignement, qu'elle qu'en soit la cause. Teva-Edoxaban ne doit pas être prescrit aux patients à risque élevé de saignement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

En cas d'hémorragie grave, interrompre le traitement par Teva-Edoxaban et chercher rapidement la source du saignement.

On recommande de surveiller l'état clinique du patient de près pendant toute la durée du traitement (recherche des signes de saignement ou d'anémie), en particulier en présence de facteurs de risque multiples d'hémorragie (voir le [Tableau 5](#) ci-dessous).

Tableau 5 – Facteurs augmentant le risque hémorragique

Facteurs qui augmentent les concentrations plasmatiques d'édoxaban*	Insuffisance rénale grave (ClCr : 15-29 mL/min)
	Insuffisance rénale modérée (ClCr : 30-50 mL/min)
	Traitement concomitant par un inhibiteur de la P-gp à action générale
Interactions pharmacodynamiques	Faible poids corporel (≤ 60 kg)
	Utilisation chronique d'AINS
	Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, y compris l'AAS, le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor
	Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN)
Maladies et interventions comportant un risque particulier d'hémorragie	Troubles de la coagulation congénitaux ou acquis
	Thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes
	Maladie gastro-intestinale ulcéreuse évolutive
	Hémorragie gastro-intestinale récente
	Hémorragie ou ischémie intracrâniennes récentes
	Intervention chirurgicale cérébrale, spinale ou ophtalmologique récente
Autre facteur	Âge > 75 ans

* Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) pour connaître les mesures concernant la réduction de la posologie.

Administration en concomitance avec d'autres anticoagulants, avec des antiplaquettaires, des agents thrombolytiques ou des ISRS/IRSN

L'administration concomitante de médicaments qui perturbent l'hémostase peut augmenter le risque de saignement. Ces médicaments sont, entre autres, les antiplaquettaires, tel l'acide acétylsalicylique (AAS), les inhibiteurs du récepteur plaquettaire P2Y12, les autres agents antithrombotiques, les traitements fibrinolytiques, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine — ces agents étant connus pour entraîner une agrégation plaquettaire anormale —, ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à usage chronique.

L'administration d'un traitement concomitant au long cours par Teva-Edoxaban et un autre anticoagulant n'est donc pas recommandée, vu l'augmentation du risque de saignement. Par

contre, un traitement concomitant de courte durée peut être nécessaire lors du passage d'un autre médicament à Teva-Edoxaban ou vice versa (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'utilisation concomitante de Teva-Edoxaban et d'une héparine non fractionnée (HNF) est contre-indiquée, sauf aux doses utilisées pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central.

Lors des études cliniques sur les comprimés d'édoxaban, l'utilisation concomitante d'AAS à faibles doses (≤ 100 mg/jour) ou d'une thiéno-pyridine (clopidogrel) et d'AINS a entraîné une augmentation du taux d'hémorragies d'importance clinique. Les autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, tels le prasugrel et le ticagrélol, n'ont été étudiés dans aucune population de patients sous comprimés d'édoxaban et **ne sont donc pas recommandés** comme traitement concomitant (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Système cardiovasculaire

Valvulopathie

L'innocuité et l'efficacité des comprimés d'édoxaban n'ont pas été étudiées chez les porteurs de valvules cardiaques prothétiques mécaniques, non plus que chez les patients atteints d'une cardiopathie rhumatismale importante sur le plan hémodynamique, en particulier la sténose mitrale. Par conséquent, Teva-Edoxaban n'est pas recommandé chez ces patients. Fait à noter, l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 — qui a évalué l'emploi des comprimés d'édoxaban dans la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire — comprenait des patients atteints d'autres cardiopathies valvulaires (p. ex. sténose aortique, régurgitation aortique et/ou mitrale) ainsi que des porteurs de bioprothèses valvulaires (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Cardioversion

Le traitement par Teva-Edoxaban peut être amorcé ou poursuivi chez les patients qui subissent une cardioversion.

Fonctions hépatique et biliaire

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'une hépatopathie importante (p. ex. hépatite aiguë, hépatite chronique évolutive ou cirrhose) ont été exclus des essais cliniques sur les comprimés d'édoxaban. Par conséquent, Teva-Edoxaban est contre-indiqué chez les patients atteints d'une hépatopathie associée à une coagulopathie et à un risque hémorragique d'importance clinique.

Les comprimés d'édoxaban n'ont pas été évalués chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, aussi ne sont-ils pas recommandés dans cette population. Teva-Edoxaban doit être employé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Aucun agent spécifique permettant de neutraliser l'effet anticoagulant des comprimés d'édoxaban n'existe sur le marché.

Les effets pharmacodynamiques évalués par la mesure de l'activité anti-facteur Xa (FXa) sont prévisibles et présentent une corrélation avec la dose et la concentration des comprimés d'édoxaban. En inhibant le FXa, les comprimés d'édoxaban prolongent le temps de coagulation dans des tests comme le temps de Quick (TQ) et le temps de céphaline avec activateur (TCA). Cependant, à la dose thérapeutique prévue, les modifications observées dans ces tests de coagulation sont faibles, sujettes à un degré élevé de variabilité et d'aucune utilité dans la surveillance de l'effet anticoagulant des comprimés d'édoxaban.

Bien que le traitement par Teva-Edoxaban soit appelé à entraîner, selon le moment de la mesure, une hausse du rapport normalisé international (RNI), ce paramètre ne constitue pas une mesure valide de l'activité anticoagulante de Teva-Edoxaban (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Passage de Teva-Edoxaban à un AVK, Considération pour la surveillance de l'activité de l'AVK par le RNI durant un traitement concomitant par Teva-Edoxaban). Le RNI n'est étalonné et validé que pour les antagonistes de la vitamine K (AVK) et ne doit donc être utilisé pour aucun autre anticoagulant, Teva-Edoxaban compris.

Bien qu'il ne soit pas nécessaire de surveiller l'effet anticoagulant de Teva-Edoxaban dans la pratique clinique courante, il peut être opportun de l'évaluer dans certaines situations rares, comme un surdosage, une hémorragie aiguë, une intervention chirurgicale urgente, des soupçons de non-respect du traitement ou d'autres circonstances inhabituelles. Par conséquent, il peut être utile d'avoir une épreuve anti-FXa quantitative étalonnée pour guider les décisions cliniques dans de tels cas (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamie, Tableau 12](#) pour connaître l'activité anti-FXa maximale et minimale prévue à l'état d'équilibre pour différentes indications et pour différentes doses des comprimés d'édoxaban).

Syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux directs (AOD), y compris l'édoxaban, **ne sont pas** recommandés chez les patients ayant des antécédents de thrombose qui ont reçu un diagnostic de syndrome des antiphospholipides (SAPL). En particulier chez les patients ayant un SAPL triple positif (c.-à-d. qui présentent des anticorps anticoagulant lupique, anticardioline et anti- β 2-glycoprotéine de type I), l'administration d'un AOD pourrait entraîner davantage d'événements thrombotiques récurrents que l'administration d'un antagoniste de la vitamine K.

Considérations périopératoires ou relatives à une intervention

Comme dans le cas de n'importe quel anticoagulant, les patients sous Teva-Edoxaban qui subissent une chirurgie ou une intervention vulnérante sont exposés à une augmentation du risque hémorragique. Il peut donc être nécessaire, en pareil cas, d'interrompre temporairement l'administration de Teva-Edoxaban.

Phase préopératoire

En raison du risque hémorragique accru, et selon le jugement clinique du médecin, le traitement par Teva-Edoxaban doit si possible être interrompu au moins 24 heures auparavant si une intervention vulnérante ou chirurgicale est nécessaire. Si l'intervention ne peut être reportée, le risque d'hémorragie doit être mis en balance avec l'urgence de l'intervention. Bien que l'on dispose de peu de données concernant les patients à risque élevé de saignement ou qui subissent une chirurgie lourde exigeant une hémostase complète, on devrait envisager un arrêt du traitement par Teva-Edoxaban au moins 48 heures avant l'intervention, selon les circonstances cliniques. Une fois la chirurgie ou l'intervention terminée, l'administration de Teva-Edoxaban doit être reprise dès qu'une hémostase adéquate a été confirmée.

Anesthésie rachidienne/épidurale et ponction lombaire périopératoires

En cas d'anesthésie neuraxiale (épidurale/rachidienne) ou de ponction lombaire, les patients qui reçoivent des antithrombotiques en prévention de complications thromboemboliques courent un risque d'hématome épidural ou rachidien susceptible d'entraîner des lésions neurologiques ou une paralysie permanente.

L'utilisation d'un cathéter à demeure ou l'administration concomitante de médicaments qui perturbent l'hémostase augmentent ce risque, aussi les cathéters épiduraux ou intrathécaux à demeure doivent-ils être retirés au moins 5 heures avant l'administration de la première dose de Teva-Edoxaban. Le risque peut également augmenter en cas de ponctions épidurales ou rachidiennes répétées ou traumatiques. En cas de ponction traumatique, reporter l'administration de Teva-Edoxaban 24 heures plus tard.

L'apparition de signes et symptômes d'insuffisance neurologique (p. ex. engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement intestinal ou vésical) doit être surveillée fréquemment chez les patients qui ont subi une ponction épidurale et qui reçoivent Teva-Edoxaban. Un diagnostic et un traitement d'urgence s'imposent. En cas de déficit neurologique, il faut poser un diagnostic d'urgence et traiter le patient rapidement.

Chez les patients qui reçoivent ou qui sont appelés à recevoir des anticoagulants en thromboprophylaxie, les bienfaits potentiels de l'intervention neuraxiale doivent être mis en balance avec les risques, et le médecin ne doit employer Teva-Edoxaban que si lesdits avantages l'emportent clairement sur lesdits risques. Le retrait d'un cathéter épidural ne doit pas avoir lieu moins de 24 heures après la dernière dose de Teva-Edoxaban administrée.

Phase post-interventionnelle

Après une intervention chirurgicale ou vulnérante, l'administration de Teva-Edoxaban doit être reprise dès qu'une hémostase adéquate a été confirmée et que la situation clinique le permet, de manière à éviter toute augmentation inutile du risque de thrombose.

Chirurgie orthopédique

Teva-Edoxaban n'est pas recommandé pour la prévention de la TEV chez les patients qui ont subi une arthroplastie totale non urgente de la hanche ou du genou, car l'innocuité et l'efficacité de cet agent n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

Appareil respiratoire

L'innocuité et l'efficacité des comprimés d'édoxaban n'ayant pas été établies dans ces situations cliniques, Teva-Edoxaban n'est pas recommandé comme substitut à l'héparine non fractionnée chez les patients souffrant d'embolie pulmonaire qui sont hémodynamiquement instables ou qui sont traités par des thrombolytiques ou par embolectomie pulmonaire.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

La concentration plasmatique d'édoxaban augmente avec le degré d'insuffisance rénale, aussi la fonction rénale (ClCr) doit-elle être surveillée chez tous les patients, au début du traitement, et par la suite si la situation clinique l'exige.

Les patients atteints de néphropathie terminale (ClCr < 15 mL/min) ou en dialyse ayant été exclus des essais pivots de phase III, on possède peu de données à leur sujet ; l'utilisation de Teva-Edoxaban n'est donc pas recommandée dans leur cas. Par ailleurs, l'administration de Teva-Edoxaban doit être interrompue si une insuffisance rénale aiguë survient au cours du traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Néphropathie liée aux anticoagulants

Des comptes rendus de pharmacovigilance font état de cas de néphropathie liée aux anticoagulants se présentant sous forme de lésion rénale aiguë chez des patients ayant reçu de l'édoxaban. On recommande donc de surveiller le patient et sa fonction rénale de près en cas de traitement anticoagulant excessif, de fonction rénale compromise ou d'hématurie.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation des comprimés d'édoxaban chez la femme enceinte. D'après les données obtenues chez les animaux, l'utilisation des comprimés d'édoxaban est contre-indiquée durant toute la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)).

Les femmes nubiles appelées à recevoir Teva-Edoxaban doivent éviter la grossesse.

L'innocuité et l'efficacité des comprimés d'édoxaban durant le travail et l'accouchement n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. L'utilisation d'un anticoagulant dont l'effet n'est pas d'emblée réversible accroît le risque d'hémorragie durant la grossesse ou un accouchement d'urgence.

Des études sur la reproduction et le développement menées chez le rat et le lapin ont montré que l'administration de doses élevées entraînait des effets toxiques chez la mère et chez l'embryon ou le fœtus. La performance de reproduction n'a néanmoins pas été affectée ni chez le rat, ni chez le lapin (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation des comprimés d'édoxaban chez les femmes qui allaitent, mais l'excrétion d'édoxaban dans le lait maternel a été observée dans une étude non clinique menée chez le rat. Teva-Edoxaban devrait être administré uniquement après que l'allaitement a pris fin (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)).

On ignore si l'édoxaban ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Néanmoins, comme plusieurs médicaments le sont, il faut faire preuve de prudence et décider si, compte tenu de l'importance du médicament pour la mère, il vaut mieux cesser l'allaitement ou interrompre l'administration de Teva-Edoxaban.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité des comprimés d'édoxaban n'ayant pas encore été établies chez les enfants de moins de 18 ans, l'utilisation de Teva-Edoxaban n'est pas recommandée chez ces patients.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

En général, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en fonction de l'âge (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire

Au cours de l'étude pivot à répartition aléatoire et à double insu ENGAGE AF-TIMI 48, 21 026 sujets atteints de fibrillation auriculaire documentée ont reçu au moins une dose de comprimés d'édoxaban de 60 mg (N = 7012), une dose de comprimés d'édoxaban de 30 mg (N = 7002) ou une dose de warfarine (N = 7012). Parmi ces sujets, 11 479 ont été exposés aux comprimés d'édoxaban pendant \geq 360 jours, et 10 075 pendant \geq 720 jours. Dans les trois groupes, la durée d'exposition médiane aux comprimés d'édoxaban et à la warfarine a été de 2,5 ans.

Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, 2256 (32,2 %) sujets sous comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) ont présenté des effets indésirables. Un abandon du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables qui ne constituaient par un critère de jugement est

survenu chez 11,2 % des sujets sous comprimés d'édoxaban de 60 mg et chez 11,0 % des sujets qui recevaient la warfarine.

Traitement de la TEV et prévention des récurrences de TVP et d'EP

Au cours de l'étude pivot à répartition aléatoire et à double insu HOKUSAI-VTE, 8240 sujets atteints d'une TVP symptomatique aiguë touchant la veine poplitée, fémorale ou iliaque ou souffrant d'une EP nécessitant une anticoagulothérapie ont été traités par des comprimés d'édoxaban (N = 4118) ou de la warfarine (N = 4122), après avoir reçu un traitement initial à base d'héparine pendant ≥ 5 jours. Ces 8240 sujets ont formé la population pour l'analyse de l'innocuité. La durée médiane du traitement a été de 8,8 mois dans les deux groupes. La durée de l'exposition aux comprimés d'édoxaban a été de ≤ 6 mois chez 1561 (37,9 %) sujets, de > 6 mois chez 2557 (62,1 %) sujets et de 12 mois chez 1661 (40,3 %) sujets.

Dans l'étude HOKUSAI-VTE, 1249 (30,3 %) sujets sous comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) ont présenté des effets indésirables. La fréquence d'abandon du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables qui ne constituaient par un critère de jugement a été de 5,7 % et de 5,4 % dans les groupes sous comprimés édoxaban et warfarine respectivement.

Saignements chez les patients atteints de TEV, durant l'étude HOKUSAI VTE Cancer

À répartition aléatoire, l'étude de non-infériorité ouverte HOKUSAI VTE Cancer a comparé l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban administré à raison de 60 mg par jour après un traitement d'au moins 5 jours par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) avec celles de la daltéparine (200 UI/kg les jours 1 à 30 et 150 UI/kg du jour 31 jusqu'à la fin du traitement) chez 1050 patients souffrant d'un cancer avancé et atteints d'une TEV aiguë (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

La durée médiane de l'exposition aux comprimés d'édoxaban a été de 211 (2 – 423) jours. Les hémorragies majeures survenues durant le traitement ou dans les trois jours suivant son interruption constituaient le critère d'évaluation de l'innocuité. La fréquence de saignements majeurs a été plus élevée dans le groupe sous comprimés d'édoxaban que dans le groupe sous daltéparine (RRI [IC₉₅ %] : 2,00 [1,09 – 3,66]).

Tableau 6 – Analyse des événements hémorragiques attestés, Ensemble d'analyse de l'innocuité – Pendant la période de traitement

	Édoxaban (N = 522)	Daltéparine (N = 524)	RRI (IC ₉₅ %)	Valeur p
Hémorragie majeure, n (%)	32 (6,1)	16 (3,1)	2,00 (1,089 – 3,657)	0,0254
Hémorragie majeure + NMIC, n (%)	91 (17,4)	59 (11,3)	1,55 (1,113 – 2,151)	0,0094
Hémorragie NMIC, n (%)	70 (13,4)	48 (9,2)	1,45 (1,002 – 2,099)	0,0488
Hémorragie importune, n (%)	56 (10,7)	60 (11,5)	0,91 (0,636 – 1,311)	0,6219
Toute hémorragie confirmée, n (%)	137 (26,2)	104 (19,8)	1,31 (1,018 – 1,696)	0,0361

Abréviations : IC : Intervalle de confiance ; NMIC : non majeure d'importance clinique ; RRI : Rapport des risques instantanés

Remarque : Le RRI, l'IC bilatéral et la valeur de p des comparaisons par paires par rapport à la daltéparine sont fondés sur le modèle de régression de Cox avec processus de comptage pour la période de traitement, comprenant le traitement lui-même et les deux facteurs de stratification comme covariables, à savoir le risque dichotomique de saignement et le facteur dichotomique ajustement de la dose.

Des hémorragies majeures sont survenues chez respectivement 13,2 % (18/136) et 2,4 % (3/125) des patients sous comprimés d'édoxaban et des patients sous daltéparine qui étaient atteints d'un cancer GI au moment de la répartition aléatoire, et chez respectivement 3,6 % (14/386) et 33, % (13/399) des patients qui ne l'étaient pas.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Événements hémorragiques

Les effets indésirables les plus importants signalés chez les patients sous comprimés d'édoxaban étaient liés aux saignements. Dans les études ENGAGE-AF TIMI 48 et HOKUSAI-VTE, les sujets atteints de fibrillation auriculaire recevant des comprimés d'édoxaban ont présenté un taux annuel d'hémorragies de tout degré de gravité de respectivement 14,2 % et 21,7 %. Les hémorragies peuvent survenir dans n'importe quelle région corporelle ; elles peuvent être graves, menacer le pronostic vital ou encore être mortelles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des complications connues secondaires à une hémorragie grave, telles que les lésions rénales causées par l'hypoperfusion, ont été signalées.

Dans les deux études, les effets indésirables liés aux saignements observés le plus fréquemment avec les comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) ont été l'hémorragie des tissus mous cutanés ($\leq 5,9$ %) et l'épistaxis ($\leq 4,7$ %). Quant aux hémorragies vaginales (9,0 %), ce n'est que dans l'étude HOSUKAI-VTE qu'elles ont été l'effet indésirable le plus fréquent lié aux saignements.

Étant donné que les populations de patients traités par les comprimés d'édoxaban pour diverses indications ne sont pas interchangeables, les descriptions sommaires des hémorragies majeures et de toutes les hémorragies ci-dessous sont présentées par indication et par essai pivot.

Étude ENGAGE AF-TIMI 48

Tableau 7 – Événements hémorragiques attestés chez les patients de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 – Prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire

Catégorie hémorragique – Premier événement	Comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) (N = 7012)	Warfarine (N = 7012)	Comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) vs warfarine	
	n (%/an) ^a	n (%/an) ^a	RRI (IC ₉₅ %)	Valeur p
Majeure^b	418 (2,75)	524 (3,43)	0,80 (0,707 – 0,914)	0,0009
HIC ^c	61 (0,39)	132 (0,85)	0,47 (0,344 – 0,631)	< 0,0001
Gastro-intestinale	232 (1,51)	190 (1,23)	1,23 (1,019 – 1,496)	0,0311
Mortelle	32 (0,21)	59 (0,38)	0,55 (0,355 – 0,840)	0,0059
HIC ^c	24 (0,15)	42 (0,27)	0,58 (0,349 – 0,951)	0,0312
Non-HIC	8 (0,05)	17 (0,11)	0,47 (0,204 – 1,095)	0,0804
NMIC^d	1214 (8,67)	1396 (10,15)	0,86 (0,795 – 0,927)	0,0001
Toute hémorragie confirmée^e	1865 (14,15)	2114 (16,40)	0,87 (0,816 – 0,924)	< 0,0001

Abréviations : HIC : Hémorragie intracrânienne ; IC : Intervalle de confiance ; NMIC : non majeure d'importance clinique ; RRI : Rapport des risques instantanés p/r à la warfarine

Remarque : Les événements hémorragiques attestés comprennent les événements survenus au cours du traitement ou dans les trois jours suivant l'interruption du traitement à l'étude.

Un même sujet peut être inclus dans plusieurs catégories si un événement est survenu dans ces catégories. Le premier événement de chaque catégorie est inclus dans l'analyse.

^aLe taux d'événements (%/an) représente le nombre d'événements/année-sujet d'exposition.

^bDéfinition d'événement hémorragique majeur (critère de jugement principal de l'innocuité dans cette étude) : Hémorragie manifeste sur le plan clinique, répondant à l'un des critères suivants : hémorragie mortelle ; hémorragie symptomatique dans une région critique, p. ex. hémorragie rétropéritonéale, intracrânienne, intraoculaire, intrarachidienne, intra-articulaire, péricardique ou intramusculaire, accompagnée d'un syndrome des loges ; hémorragie manifeste sur le plan clinique, ayant causé une chute de l'hémoglobine d'au moins 2,0 g/dL (ou, en l'absence de données sur l'hémoglobine, une chute d'au moins 6 % de l'hématocrite), après ajustement en fonction des transfusions (transfusion de 1 unité = baisse de l'hémoglobine de 1,0 g/dL).

^cComprend l'AVC hémorragique primitif, l'hémorragie sous-arachnoïdienne, l'hémorragie épidurale ou sous-durale et l'AVC ischémique accompagné d'une transformation hémorragique majeure.

^dDéfinie comme un événement hémorragique manifeste nécessitant des soins médicaux, y compris ceux qui ont pu entraîner des mesures diagnostiques ou thérapeutiques.

^eComprend les saignements définis par le comité de révision comme manifestes sur le plan clinique.

Les hémorragies majeures les plus fréquentes ont été les saignements gastro-intestinaux, les saignements intracrâniens et enfin les saignements intraoculaires. Les saignements gastro-intestinaux majeurs ont été plus fréquents dans le groupe sous comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) que dans le groupe sous warfarine (1,5 % et 1,2 % par année, respectivement).

Une proportion plus élevée de patients sous comprimés d'édoxaban ont signalé des événements liés à l'anémie, soit 8,2 % (578/7012) des patients recevant la dose de 60 mg (dose réduite : 30 mg), comparativement à 5,6 % (396/7012) dans le groupe sous warfarine. Dans un ordre d'idée semblable, les cas d'anémie et d'événements liés à l'anémie signalés comme sérieux ou graves ont été plus nombreux parmi les patients sous comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) (1,4 %) que chez les patients du groupe sous warfarine (0,7 %). La majorité des événements hémorragiques survenus chez des patients sous comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) ayant connu une anémie sérieuse ou grave ou un

événement sérieux ou grave lié à l'anémie se sont produits dans le tractus GI. Plusieurs facteurs ont été identifiés comme entraînant une augmentation du risque hémorragique susceptible de causer une anémie posthémorragique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Tableau 5](#)) et sont associés à des ajustements de la posologie (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Le pourcentage de sujets ayant interrompu le traitement par le médicament à l'étude en raison d'un événement hémorragique signalé par le chercheur a été de 3,9 % dans le groupe sous comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) et de 4,1 % dans le groupe sous warfarine.

Étude HOKUSAI-VTE

Tableau 8 – Événements hémorragiques attestés chez les patients atteints de TEV – Étude HOKUSAI-VTE

Hémorragie attestée	Comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) N = 4118	Warfarine N = 4122	Comprimés d'édoxaban vs warfarine	
			RRI (IC ₉₅ %)	Valeur p
Majeure/NMIC, n (%)	349 (8,5)	423 (10,3)	0,81 (0,705 – 0,936) ^a	0,0040 ^a
HIC, n (%)	5 (0,1)	18 (0,4)	-	-
Gastro-intestinale, n (%)	98 (2,4)	94 (2,3)	-	-
Majeure, n (%)^b	56 (1,4)	66 (1,6)	0,84 (0,592 – 1,205) ^a	0,3521 ^a
HIC, n (%)	5 (0,1)	18 (0,4)	-	-
HIC mortelle, n (%)	0 (0)	6 (0,1)	-	-
Gastro-intestinale, n (%)	27 (0,7)	18 (0,4)	-	-
Toute hémorragie, n (%)	895 (21,7)	1056 (25,6)	0,82 (0,750 – 0,896)	< 0,0001

Abréviations : HIC : Hémorragie intracrânienne ; IC : Intervalle de confiance ; N : Nombre de sujets dans l'ensemble d'analyse ; n : Nombre de sujets répondant au critère de l'événement ; NMIC : non majeure d'importance clinique ; RRI : Rapport des risques instantanés p/r à la warfarine

Remarque : Les événements hémorragiques attestés comprennent les événements survenus au cours du traitement ou dans les trois jours suivant l'interruption du traitement à l'étude.

^a Le RRI et l'IC bilatéral sont fondés sur le modèle de régression à risques proportionnels de Cox avec comme covariables le traitement ainsi que les facteurs de stratifications suivants : diagnostic lors de la consultation (EP avec ou sans TVP, TVP seulement), facteurs de risque initiaux (facteurs temporaires, tous les autres), nécessité d'une dose de 30 mg de comprimés d'édoxaban/placebo de comprimés d'édoxaban lors de la répartition aléatoire (oui/non), $\alpha = 0,01$ [test bilatéral] pour la valeur p.

^b Définie comme un événement hémorragique cliniquement manifeste répondant à l'un des critères suivants : saignement associé à une chute de l'hémoglobine de $\geq 2,0$ g/dL ou nécessitant une transfusion de ≥ 2 unités de concentré de globules rouges ou de sang complet ; survenant dans une région ou un organe critique : saignement intracrânien, intrarachidien, intraoculaire, péricardique, intra-articulaire, intramusculaire accompagné d'un syndrome des loges, rétropéritonéal ; contribuant au décès.

Le pourcentage de sujets ayant interrompu le traitement par le médicament à l'étude en raison d'un événement hémorragique signalé par le chercheur a été de 1,4 % dans les deux groupes.

Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents

Les effets indésirables de nature non hémorragique survenus le plus fréquemment au cours du traitement chez les patients de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 recevant 60 mg de comprimés d'édoxaban (dose réduite : 30 mg) ou de la warfarine ont été des éruptions cutanées (4,2 % vs 4,1 % respectivement) et des résultats anormaux de l'exploration fonctionnelle hépatique (4,8 % vs 4,6 % respectivement). Les résultats sont présentés dans le [Tableau 9](#) ci-dessous.

Tableau 9 – Effets indésirables fréquents observés chez ≥ 1 % des patients sous comprimés d'édoxaban dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48

	Comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) N = 7012 n (%) ^a	Warfarine N = 7012 n (%) ^a
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épistaxis	392 (2,6)	359 (2,4)
Troubles gastro-intestinaux		
Hémorragie gastro-intestinale basse	411 (2,7)	264 (1,7)
Hémorragie gastro-intestinale haute	187 (1,2)	144 (0,9)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Hémorragie des tissus mous cutanés	577 (3,8)	947 (6,6)
Troubles rénaux et urinaires		
Hématurie macroscopique/urétrale	293 (1,9)	255 (1,7)
Troubles sanguins et lymphatiques		
Anémie	368 (5,2)	242 (3,5)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruptions cutanées	295 (4,2)	289 (4,1)
Examens		
Résultats anormaux de l'exploration fonctionnelle hépatique	337 (4,8)	326 (4,6)

^a Résumé des hémorragies attestées, par appareil ou organe (%/an).

Les effets indésirables survenus le plus fréquemment au cours du traitement dans l'étude HOKUSAI-VTE sont présentés dans le [Tableau 10](#).

Tableau 10 – Effets indésirables fréquents observés chez ≥ 1 % des patients sous comprimés d'édoxaban dans l'étude HOKUSAI-VTE

	Comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) N = 4118 n (%) ^a	Warfarine N = 4122 n (%) ^a
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épistaxis	195 (4,7)	237 (5,7)
Troubles gastro-intestinaux		
Hémorragie gastro-intestinale basse	141 (3,4)	126 (3,1)
Hémorragie buccale/pharyngée	138 (3,4)	162 (3,9)

	Comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) N = 4118 n (%)^a	Warfarine N = 4122 n (%)^a
Troubles généraux		
Hémorragie au point de ponction	56 (1,4)	99 (2,4)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Hémorragie des tissus mous cutanés	245 (5,9)	414 (10,0)
Éruptions cutanées	147 (3,6)	151 (3,7)
Troubles rénaux et urinaires		
Hématurie macroscopique/urétrale	91 (2,2)	117 (2,8)
Troubles reproducteurs et mammaires		
Hémorragie vaginale	158 (9,0)	126 (7,1)
Troubles sanguins et lymphatiques		
Anémie	72 (1,7)	55 (1,3)
Examens		
Résultats anormaux de l'exploration fonctionnelle hépatique	322 (7,8)	322 (7,8)

^a Résumé des hémorragies attestées, par appareil ou organe (%). Pour la catégorie spécifique d'un sexe (hémorragie vaginale), le taux est fondé sur le nombre de sujets de ce sexe.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

ENGAGE AF-TIMI 48

Blessures, empoisonnement et complications interventionnelles : Hémorragie dans le champ opératoire

Troubles cardiovasculaires : Hémorragie péricardique

Troubles gastro-intestinaux : Hémorragie buccale/pharyngée, hémorragie rétropéritonéale

Troubles généraux : Hémorragie au point de ponction

Troubles oculaires : Hémorragie intraoculaire

Troubles musculosquelettiques et troubles des tissus conjonctifs : Hémorragie intramusculaire (sans syndrome des loges), hémorragie intra-articulaire

Troubles reproducteurs et mammaires : Hémorragie vaginale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Hémoptysie, pneumopathie interstitielle

Troubles vasculaires : Autres hémorragies (y compris l'hémorragie sous-conjonctivale, auriculaire et pleurale)

HOKUSAI-VTE

Blessures, empoisonnement et complications interventionnelles : Hémorragie sous-durale, hémorragie liée à l'intervention

Troubles cardiovasculaires : Hémorragie péricardique

Troubles oculaires : Hémorragie conjonctivale/sclérale, hémorragie intraoculaire

Troubles musculosquelettiques et troubles des tissus conjonctifs : Hémorragie intramusculaire (sans syndrome des loges), hémorragie intra-articulaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Hémoptysie

Troubles vasculaires : Autres hémorragies (y compris l'hémorragie dans le champ opératoire et l'hémorragie pleurale)

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après l'homologation de l'édoxaban. Il n'est pas possible d'estimer la fréquence des effets indésirables signalés durant la période de pharmacovigilance. Les effets indésirables présentés ci-dessous proviennent de toutes les sources de signalement.

Troubles gastro-intestinaux : Douleur abdominale

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Syndrome de Stevens-Johnson

Troubles rénaux et urinaires : Néphropathie liée aux anticoagulants

Troubles sanguins et lymphatiques : Thrombocytopénie

Troubles du système immunitaire : Œdème de Quincke, œdème allergique, hypersensibilité, urticaire

Troubles du système nerveux : Étourdissements, céphalées

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation de Teva-Edoxaban est contre-indiquée en cas de traitement concomitant par n'importe quel autre anticoagulant, y compris :

- l'héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses utilisées pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central ;
- les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), telles que l'énoxaparine et la daltéparine ;
- les dérivés hépariniques, tels que le fondaparinux ;
- les anticoagulants oraux, tels que la warfarine, le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban, sauf dans le cas où l'anticoagulant oral remplace Teva-Edoxaban ou est remplacé par ce dernier.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les études *in vitro* montrent que l'édoxaban est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) ; par conséquent, sa concentration plasmatique pourrait augmenter en présence d'inhibiteurs de ce transporteur, comme la cyclosporine, la dronédarone, l'érythromycine, le kétoconazole ou la quinidine (voir le [Tableau 11](#) ci-dessous). L'édoxaban n'inhibe pas les principales enzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4) et n'induit pas non plus le CYP1A2, le CYP3A4 ou le transporteur P-gp (MDR1). Les données *in vitro* montrent également que l'édoxaban n'inhibe pas les transporteurs suivants aux concentrations cliniquement pertinentes : P-gp, OAT1 et OAT2 (transporteurs d'anions organiques), OCT1 et OCT2

(transporteurs de cations organiques), et les polypeptides OATP1B1 et OATP1B3, transporteurs d'ions organiques.

9.3 Interactions médicament-comportement

Teva-Edoxaban n'a qu'une influence négligeable, voire nulle, sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 11 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
<i>Inhibiteur/Substrats de la P-gp</i>			
Cyclosporine	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de 500 mg de cyclosporine et d'une dose unique de 60 mg de comprimés d'édoxaban a fait augmenter l'ASC et la C _{max} des comprimés d'édoxaban de respectivement 73 % et 74 %.	L'utilisation concomitante de Teva-Edoxaban et de ce médicament commande une réduction de la posologie à 30 mg une fois par jour.
Dronédarone	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de 60 mg de comprimés d'édoxaban le jour 5 d'un traitement de 7 jours par la dronédarone à raison de 400 mg <i>bid</i> s'est accompagnée d'une augmentation de l'ASC et de la C _{max} des comprimés d'édoxaban de respectivement 85 % et 46 %.	L'utilisation concomitante de Teva-Edoxaban et de ce médicament commande une réduction de la posologie à 30 mg une fois par jour.
Érythromycine	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de 60 mg de comprimés d'édoxaban le jour 7 d'un traitement par voie générale de 8 jours par l'érythromycine à raison de 500 mg <i>qid</i> s'est accompagnée d'une augmentation de l'ASC et de la C _{max} des comprimés d'édoxaban de respectivement 85 % et 68 %.	L'utilisation concomitante de Teva-Edoxaban et de ce médicament commande une réduction de la posologie à 30 mg une fois par jour.
Kétoconazole	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de 60 mg de comprimés d'édoxaban le jour 4 d'un traitement par voie générale de 7 jours par le kétoconazole à raison de 400 mg <i>qd</i> s'est accompagnée d'une augmentation	L'utilisation concomitante de Teva-Edoxaban et de ce médicament commande une réduction de la posologie à 30 mg une fois par jour.

Dénomination commune	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		de l'ASC et de la C _{max} des comprimés d'édoxaban de respectivement 87 % et 89 %.	
Quinidine	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de 60 mg de comprimés d'édoxaban le jour 3 d'un traitement constitué de 300 mg de quinidine <i>qd</i> les jours 1 et 4 et <i>tid</i> les jours 2 et 3 s'est accompagnée d'une augmentation de l'ASC ₀₋₂₄ et de la C _{max} des comprimés d'édoxaban de respectivement 77 % et 85 %. Les comprimés d'édoxaban n'ont pas eu d'effet sur la C _{max} et l'ASC de la quinidine.	L'utilisation concomitante de Teva-Edoxaban et de ce médicament commande une réduction de la posologie à 30 mg une fois par jour.
Vérapamil	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de 60 mg de comprimés d'édoxaban le jour 10 d'un traitement de 11 jours par le vérapamil à raison de 240 mg <i>qd</i> s'est accompagnée d'une augmentation de l'ASC et de la C _{max} des comprimés d'édoxaban d'environ 50 %. Les comprimés d'édoxaban ont entraîné une diminution de respectivement 14 % et 16 % de la C _{max} et de l'ASC du vérapamil administré en concomitance.	Aucun ajustement posologique n'est requis. Utiliser avec prudence, en tenant compte des caractéristiques de chaque patient.
Amiodarone	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de 60 mg de comprimés d'édoxaban le jour 4 d'un traitement de 4 jours par l'amiodarone à raison de 400 mg <i>qd</i> s'est accompagnée d'une augmentation de l'ASC et de la C _{max} des comprimés d'édoxaban d'environ 40 % et 66 % respectivement. L'amiodarone n'était pas à l'état d'équilibre dans cette étude.	Aucun ajustement posologique n'est requis. Utiliser avec prudence, en tenant compte des caractéristiques de chaque patient.
Clarithromycine	Documentation médicale	L'administration concomitante d'une dose unique de 60 mg d'édoxaban le jour 9 d'un traitement de 10 jours par la clarithromycine à raison de 500 mg <i>bid</i> s'est accompagnée d'une augmentation de l'ASC et de la C _{max} de l'édoxaban de respectivement 53 % et 27 %.	Aucun ajustement posologique n'est requis. Utiliser avec prudence, en tenant compte des caractéristiques de chaque patient.

Inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp

Dénomination commune	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Rifampicine	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de 60 mg de comprimés d'édoxaban le jour 7 d'un traitement de 7 jours par la rifampicine à raison de 600 mg <i>qd</i> s'est accompagnée d'une diminution de l'ASC des comprimés d'édoxaban de 34 %, sans effet apparent sur la C _{max} .	L'utilisation d'édoxaban en concomitance avec des inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (p. ex. phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) doit généralement être évitée, car l'efficacité de Teva-Edoxaban pourrait en être compromise.
<i>Substrats de la P-gp</i>			
Digoxine	CT	L'administration concomitante de doses quotidiennes multiples de 0,25 mg de digoxine et de comprimés d'édoxaban à raison de 60 mg <i>qd</i> du jour 8 au jour 14 s'est accompagnée d'une augmentation de la C _{max} des comprimés d'édoxaban de 17 %, sans effet important sur l'ASC ni sur la clairance rénale à l'état d'équilibre. Les comprimés d'édoxaban ont entraîné une augmentation de 28 % de la C _{max} de la digoxine administrée en concomitance, mais ils n'ont pas modifié l'ASC.	L'administration de Teva-Edoxaban avec de la digoxine ne commande aucune modification posologique.
Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4	CT	Moins de 10 % de la dose orale d'édoxaban est métabolisée par le CYP3A4 chez les sujets jouissant d'une fonction rénale normale. Par conséquent, on ne s'attend à aucune interaction avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4.	Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients qui prennent des inhibiteurs ou des inducteurs de CYP.
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)</i>			
Ésoméprazole	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de 60 mg de comprimés d'édoxaban le jour 5 d'un traitement de 5 jours par l'ésoméprazole à raison de 40 mg <i>qd</i> n'a pas eu d'effet sur l'ASC des comprimés d'édoxaban mais s'est accompagnée d'une diminution d'environ 33 % de la C _{max} .	L'administration de Teva-Edoxaban avec de l'ésoméprazole ne commande aucune modification posologique.
<i>Anticoagulants</i>	EC, T	L'administration concomitante ou à 12 heures d'intervalle d'une dose sous-cutanée unique de 1 mg/kg d'énoxaparine et d'une dose orale unique de 60 mg de comprimés d'édoxaban n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'édoxaban.	L'administration de Teva-Edoxaban avec d'autres anticoagulants est contre-indiquée en raison de l'augmentation du risque hémorragique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Dénomination commune	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
<i>Inhibiteurs plaquettaires</i>			
Acide acétylsalicylique (AAS)	EC	L'administration concomitante d'AAS (100 mg ou 325 mg) et de comprimés d'édoxaban a entraîné un temps de saignement plus long que celui observé avec chacun de ces médicaments administrés seuls. L'administration concomitante d'une dose élevée d'AAS (325 mg) a entraîné une augmentation de respectivement 35 % et 32 % de la C _{max} et de l'ASC des comprimés d'édoxaban à l'état d'équilibre. Dans les études cliniques, l'utilisation concomitante d'une faible dose (≤ 100 mg/jour) d'AAS était permise et a entraîné une augmentation des saignements d'importance clinique, mais le risque hémorragique était plus faible dans le cas des comprimés d'édoxaban que dans le cas de la warfarine (voir Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	Teva-Edoxaban peut être administré en concomitance avec de l'AAS à faible dose (≤ 100 mg/jour). Évaluer le risque hémorragique avant l'administration concomitante et utiliser l'association avec prudence si elle est jugée nécessaire.
Thiénopyridines (p. ex. clopidogrel)	EC	L'expérience de l'utilisation de comprimés d'édoxaban avec une bithérapie antiplaquettaire ou avec des agents fibrinolytiques était très limitée dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48.	L'utilisation concomitante de médicaments qui perturbent l'hémostase peut augmenter le risque hémorragique. Faire preuve de prudence si une telle association est jugée nécessaire.
<i>A/NS</i>			
Naproxène	EC	L'administration concomitante de naproxène et de comprimés d'édoxaban a entraîné un temps de saignement plus long que celui observé avec chacun de ces médicaments administrés seuls. Le naproxène n'a eu aucun effet sur la C _{max} et l'ASC des comprimés d'édoxaban. Dans les études cliniques, l'administration concomitante d'A/NS a entraîné une augmentation des saignements d'importance clinique.	L'utilisation chronique d'A/NS avec Teva-Edoxaban n'est pas recommandée. L'utilisation à court terme, si elle est jugée nécessaire, doit se faire avec prudence.
<i>Autres médicaments</i>			
Atorvastatine	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de 60 mg de comprimés d'édoxaban le jour 7 d'un traitement de 8 jours par l'atorvastatine à raison de 80 mg <i>qd</i> s'est accompagnée d'une diminution de 15 % de la C _{max} ou de l'ASC de l'édoxaban.	Utiliser avec prudence, en tenant compte des caractéristiques particulières de chaque patient.

Dénomination commune	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la protéase du VIH, p. ex. darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	T	Aucune étude spécifique sur les interactions médicament-médicament entre les inhibiteurs de la protéase du VIH et l'édoxaban n'a été menée. Les inhibiteurs de la protéase du VIH peuvent inhiber la P-gp (en plus du CYP3A4) et, potentiellement, augmenter l'exposition à l'édoxaban par un facteur de 1,5 à 2.	Employer ces médicaments avec prudence s'ils sont jugés nécessaires.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) / Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN)	EC, T	Comme dans le cas des autres anticoagulants, les patients sous comprimés d'édoxaban courent un risque accru d'hémorragie en cas d'utilisation concomitante d'ISRS ou d'IRSN, ces agents étant connus pour entraîner une agrégation plaquettaire anormale.	Employer ces médicaments avec prudence s'ils sont jugés nécessaires (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Légende : EC : Essai clinique ; T : Interaction théorique

9.5 Interactions médicament-aliments

Teva-Edoxaban peut être pris avec ou sans nourriture.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre l'édoxaban et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre l'édoxaban et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'édoxaban en comprimés est un inhibiteur réversible, direct et hautement sélectif du facteur Xa, sérine protéase agissant niveau de la voie commune, étape finale de la cascade de la coagulation. L'édoxaban en comprimés inhibe le facteur Xa libre ainsi que l'activité de la prothrombinase. L'inhibition du facteur Xa dans la cascade de la coagulation réduit la production de thrombine, prolongeant ainsi le temps de coagulation et réduisant le risque de formation, provoquée ou non, d'un thrombus.

10.2 Pharmacodynamie

Les effets pharmacodynamiques de l'édoxaban en comprimés débutent rapidement, soit en l'espace de 1 à 2 heures, moment correspondant à l'exposition maximale (C_{max}). Mesurés par le

dosage de l'activité anti-FXa, les effets pharmacodynamiques de l'édoxaban en comprimés sont prévisibles et sont en corrélation avec la concentration du médicament. L'inhibition du facteur FXa par l'édoxaban en comprimés prolonge également le temps de coagulation dans les tests tels que le temps de Quick (TQ) et le temps de céphaline avec activateur (TCA). Cependant, aux doses thérapeutiques prévues, les variations observées dans ces épreuves sont faibles et sujettes à un haut degré de variabilité, aussi ne sont-elles pas utiles pour la surveillance de l'effet anticoagulant de l'édoxaban en comprimés.

Tableau 12 – Exposition à l'édoxaban prévue à l'état d'équilibre et activité anti-FXa correspondante

ENGAGE-AF				
Dose d'édoxaban	Édoxaban			
	C_{min} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	Activité anti-FXa minimale^a (UI/mL)	Activité anti-FXa maximale^b (UI/mL)
Médiane [2,5-97,5%]				
Dose complète de 60 mg	27,3 (14,6 – 45,5)	217 (129 – 302)	0,65 (0,11 – 3,50)	3,96 (0,23 – 8,0)
Dose réduite à 30 mg	21,0 (10,2 – 30,7)	143 (91,1 – 198)	0,53 (0,05 – 2,15)	2,88 (0,24 – 6,15)
HOKUSAI VTE				
Dose d'édoxaban	Édoxaban			
	C_{min} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	Activité anti-Xa minimale^c (UI/mL)	Activité anti-Xa maximale^d (UI/mL)
Médiane [2,5-97,5%]				
Dose complète de 60 mg	15,2 (8,37 – 31,1)	211 (135 – 296)	0,28 (0,10 – 2,73)	2,79 (0,21 – 5,67)
Dose réduite à 30 mg	11,7 (4,55 – 23,5)	141 (91,9 – 190)	0,26 (0,10 – 1,66)	1,95 (0,19 – 4,98)

^a Dans l'étude ENGAGE-AF, l'activité anti-Xa minimale de l'édoxaban a été évaluée le jour 29, avant l'administration de la dose.

^b Dans l'étude ENGAGE-AF, l'activité anti-Xa maximale de l'édoxaban a été évaluée le jour 29, après l'administration de la dose.

^c Dans l'étude HOKUSAI-VTE l'activité anti-Xa minimale de l'édoxaban a été évaluée pendant une période de 3 mois, avant l'administration de la dose.

^d Dans l'étude HOKUSAI-VTE l'activité anti-Xa maximale de l'édoxaban a été évaluée pendant une période de 3 mois, après l'administration de la dose.

Effet de la substitution de comprimés d'édoxaban au rivaroxaban, au dabigatran ou à l'apixaban sur les marqueurs de la coagulation

Lors d'études de pharmacologie cliniques, des sujets en bonne santé ont reçu du rivaroxaban, du dabigatran ou encore de l'apixaban à raison de respectivement 20 mg une fois par jour, 150 mg deux fois par jour ou 5 mg deux fois par jour, suivi, le jour 4, d'une dose unique de

60 mg de comprimés d'édoxaban. À la suite de la substitution des comprimés d'édoxaban le jour 4, les effets observés sur le TQ, le TCA et l'activité anti-FXa (dans le cas du rivaroxaban et de l'apixaban) étaient comparables à ceux observés par suite de l'administration des comprimés d'édoxaban seuls pendant 4 jours. Après substitution des comprimés d'édoxaban au dabigatran, les valeurs du TCA étaient comparables à celles observées avec le dabigatran. D'après ces données, la première dose de Teva-Edoxaban pourrait donc être administrée au moment prévu pour la dose suivante de l'anticoagulant remplacé.

Les variantes génétiques de la sous-unité 1 du complexe vitamine K époxyde réductase (VKORC1) et du CYP2C9 connues pour altérer la sensibilité à la warfarine n'ont eu aucun effet sur les saignements chez les patients sous comprimés d'édoxaban.

Effet de la substitution de comprimés d'édoxaban à la warfarine sur les marqueurs de la coagulation

Au cours d'une étude à double insu, l'administration d'une dose unique de 60 mg d'édoxaban 24 heures après la dernière dose de warfarine a entraîné une augmentation du RNI moyen, qui est passé de 2,25 (évaluation à t = 24 h) pour culminer à environ 3,7. Le RNI moyen a ensuite diminué et, environ 12 heures après l'administration de la dose (36 h), les niveaux avaient atteint une valeur proche de la valeur moyenne observée avant l'administration de ladite dose.

Prolongation de l'intervalle QT/QTc

L'administration d'une dose unique de comprimés d'édoxaban de 90 mg ou de 180 mg à des sujets en bonne santé (N = 62) participant à une étude croisée à répartition aléatoire et à double insu comprenant quatre périodes et contrôlée par agent actif et par placebo n'a eu aucun effet sur l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS, l'espace PR ou la fréquence cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 13 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'édoxaban chez des sujets à jeun en bonne santé (dose orale unique de 1 x 60 mg)

	AUC_{0-∞} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}¹ (h)	t_½ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
Dose unique Moyenne arithmétique ± ÉT (n = 30)	1769 ± 461	249,5 ± 84,5	1,00 [0,50 – 2,50]	13,33 ± 6,87	36,66 ± 11,73	701 ± 429

¹ Exprimé sous forme de médiane [min.-max.] uniquement.

Absorption

Après l'absorption de l'édoxaban, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue du médicament est de 62 %.

Effets de la nourriture

Les aliments augmentent l'exposition maximale à divers degrés mais n'ont qu'un effet minime sur l'exposition totale. Dans les études ENGAGE AF-TIMI 48 et HOKUSAI-VTE, les comprimés d'édoxaban ont été administrés avec ou sans nourriture.

Effet des modulateurs du pH gastrique

Peu soluble à pH ≥ 6 , l'édoxaban est principalement absorbé dans la partie supérieure de l'appareil digestif. Par conséquent, les médicaments ou les maladies qui élèvent le pH gastrique ou qui augmentent la vidange gastrique ou la motilité intestinale pourraient réduire la dissolution et l'absorption de l'édoxaban. Cela dit, l'administration concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons (ésoméprazole) n'a toutefois pas eu d'incidence sur l'exposition à l'édoxaban (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Autres modes d'administration

L'administration orale d'un comprimé d'édoxaban écrasé de 60 mg après introduction dans de la compote de pommes ou par sonde nasogastrique après suspension dans de l'eau a entraîné une exposition similaire (ASC et C_{max} moyennes), lors d'une étude croisée ouverte de phase I, à celle observée à la suite de l'administration d'un comprimé intact.

Distribution

L'élimination de l'édoxaban est biphasique. Après administration intraveineuse du produit, le volume de distribution de l'édoxaban à l'état d'équilibre (Vd_{eq}) est de $107 \pm 19,9$ L (moyenne \pm ÉT). *In vitro*, le taux de liaison de l'édoxaban aux protéines plasmatiques est d'environ 55 %. L'administration unquotidienne n'entraîne aucune accumulation cliniquement pertinente de l'édoxaban (rapport d'accumulation : 1,14). Les concentrations atteignent l'état d'équilibre en l'espace de 3 jours.

Métabolisme

Dans le plasma, l'édoxaban circule principalement sous forme inchangée. Une fraction minime (< 10 %) est métabolisée par hydrolyse (sous l'effet de la carboxylestérase 1), conjugaison ou oxydation par le CYP3A4. Le principal métabolite (M4), formé par hydrolyse, est actif et, chez les sujets en bonne santé, l'exposition à celui-ci est inférieure à 10 % de l'exposition à la molécule mère. L'exposition aux autres métabolites est inférieure à 5 %.

Élimination

Chez les sujets en bonne santé, l'édoxaban est excrété tel quel dans l'urine et les selles, ainsi que par métabolisme. La clairance rénale (11 L/heure) du médicament intact contribue pour environ 50 % de la clairance totale (22 L/heure), la clairance non rénale, due au métabolisme et à la sécrétion biliaire, constituant les 50 % restants. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) d'une dose administrée par voie orale est de 10 à 14 heures.

Linéarité/non-linéarité

Chez les sujets en bonne santé, la pharmacocinétique de l'édoxaban est à peu près proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique de 15 mg à 60 mg.

Lien(s) entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie

Il existe une corrélation linéaire entre le TQ, le RNI, le TCA et l'activité anti-FXa d'une part, et les concentrations d'édoxaban d'autre part.

Populations et cas particuliers

Enfants

Une étude de phase I à dose unique a montré que, par rapport à celles observées chez des adultes atteints de thromboembolie veineuse ayant reçu des doses quotidiennes d'édoxaban de 30 mg ou de 60 mg, l'exposition à l'édoxaban chez les enfants (6 mois à < 18 ans, n = 54), ainsi que l'ASC_∞ et la C_{max} médianes accusaient une variation par un facteur de respectivement 0,69 à 1,17 et 0,89 à 1,47.

Personnes âgées

Selon une analyse pharmacocinétique de population menée chez des sujets de ≥ 75 ans de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, lorsque l'on tient compte de la fonction rénale et du poids corporel, le vieillissement n'a pas d'effet additionnel cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'édoxaban.

Sexe

Selon une analyse pharmacocinétique de population menée chez des sujets de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, lorsque l'on tient compte du poids corporel, le sexe n'a pas d'effet additionnel cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des comprimés d'édoxaban.

Polymorphisme génétique

Les variantes génétiques du gène ABCB1, qui code la P-gp, n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique des comprimés d'édoxaban chez les sujets en bonne santé.

Origine ethnique

Selon une analyse pharmacocinétique de population menée chez des sujets de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, l'exposition maximale et l'exposition totale à l'édoxaban observées chez les sujets asiatiques étaient comparables à celles observées chez les sujets non asiatiques.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observés chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child Pugh) étaient comparables à ceux observés chez les sujets appariés du groupe témoin, lesquels étaient en bonne santé. Les comprimés d'édoxaban n'ont pas été étudiés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Insuffisance rénale

L'édoxaban est éliminé tel quel à hauteur de 50 % par le rein ; chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr : 50 – 80 mL/min), modérée (ClCr : 30 – 50 mL/min) ou grave (ClCr : < 30 mL/min), l'ASC plasmatique accuse une augmentation de respectivement 32 %, 74 % et 72 %, par rapport à celle observée chez les sujets jouissant d'une fonction rénale normale. D'après un modèle pharmacocinétique de population, l'exposition à l'édoxaban est environ deux fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr : 15 – 29 mL/min) que chez les patients dont les reins fonctionnent normalement.

La figure ci-dessous illustre la réponse eu égard à l'efficacité et à l'innocuité de l'édoxaban, prédite d'après une modélisation et une simulation, chez des patients atteints d'insuffisance rénale à des degrés divers. La [Figure 1](#) montre la relation prévue par modélisation entre l'exposition au médicament et le résultat. Les deux courbes représentent la probabilité moyenne prévue de survenue d'un AVC/d'un événement embolique systémique (ÉES) ou d'un événement hémorragique majeur chez un patient moyen de l'étude ENGAGE AF, c.-à-d. fondée sur l'âge moyen (72 ans) et pondérée en fonction de la probabilité de facteurs de risque d'AVC/ÉES (présence ou absence d'antécédents d'AVC/AIT) ou d'hémorragie majeure (utilisation concomitante d'aspirine [AAS]/d'un agent antiplaquettaire ou aucune utilisation concomitante d'AAS). D'après la prédiction du modèle, l'efficacité varierait peu dans la plage de concentrations notées dans les divers groupes de fonction rénale, mais les hémorragies majeures accuseraient une hausse importante. Les retombées thérapeutiques de l'utilisation de ces données pour la surveillance des patients sous comprimés d'édoxaban n'ont pas été établies dans les essais cliniques.

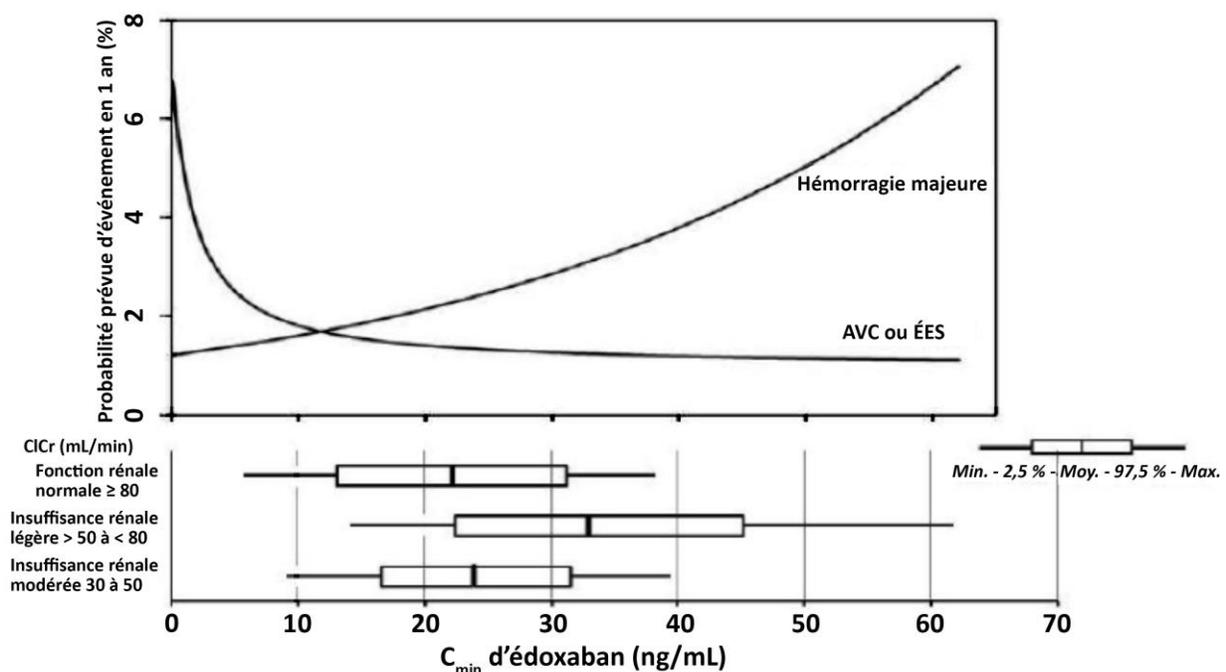


Figure 1. Efficacité et innocuité prévues chez le patient moyen atteint de fibrillation auriculaire.

Remarque : Les concentrations minimales d'édoxaban ont été prédites à l'aide du modèle pharmacocinétique de population ; les concentrations précédant tout juste l'obtention des résultats n'étaient pas connues.

Les barres horizontales représentent la C_{min} prévue pour une fonction rénale normale (dose d'édoxaban de 60 mg), une insuffisance rénale légère (dose d'édoxaban de 60 mg) et une insuffisance rénale modérée (dose d'édoxaban de 30 mg).

- **Hémodialyse**

Après 4 heures d'hémodialyse, la réduction de l'exposition totale aux comprimés d'édoxaban était inférieure à 7 %.

Faible poids corporel

Selon une analyse pharmacocinétique de population des sujets de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, la C_{max} et l'ASC des patients ayant un faible poids corporel (médiane de 55 kg) accusaient une hausse de respectivement 40 % et 13 % par rapport à celles des patients ayant un poids corporel élevé (médiane de 84 kg). Dans les études cliniques de phase III (pour les deux indications, soit la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire et la TEV), les patients de ≤ 60 kg de poids corporel ont reçu une dose de comprimés d'édoxaban réduite de 50 % et ont obtenu, sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité, des résultats qui cadraient avec les résultats globaux.

Tableau 14 – Pharmacocinétique et pharmacodynamie des comprimés d'édoxaban dans des sous-groupes d'intérêt de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 – Sommaire

Édoxaban 60 mg (Dose réduite : 30 mg)	Édoxaban		
	C_{min} (ng/mL)	Activité anti-FXa Min ^a (UI/mL)	Activité anti-FXa Max ^b (UI/mL)
	Médiane [2,5 – 97,5 %]		
Édoxaban, dose complète de 60 mg	27,3 [14,6 – 45,5]	0,65 (0,11 – 3,56)	3,96 (0,22 – 8,0)
Édoxaban dose réduite à 30 mg (en raison de facteurs uniques ou multiples)	21,0 [10,2 – 30,7]	0,53 (0,05 – 2,16)	2,88 (0,24 – 6,20)
Fonction rénale, selon la ClCr initiale			
30-50 mL/min* ^c	23,7 [16,5 – 31,5]	0,56 (0,05 – 2,12)	2,80 (0,24 – 6,40)
> 50-80 mL/min	32,8 [22,4 – 45,2]	0,74 (0,05 – 3,32)	4,34 (0,23 – 8,00)
> 80 mL/min	22,1 [13,0 – 31,2]	0,51 (0,05 – 3,92)	3,44 (0,19 – 7,60)
Poids ≤ 60 Kg seulement* ^c	19,6 [9,43 – 30,9]	0,43 (0,05 – 2,52)	3,20 (0,31 – 6,40)
Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp seulement* ^c	17,2 [9,24 – 32,4]	0,63 (0,05 – 3,32)	3,28 (0,19 – 8,00)
ClCr ≤ 50 et inhibiteurs de la P-gp	27,2 [15,7 – 36,7]	1,22 (0,24 – 2,52)	3,52 (1,81 – 6,52)
Poids ≤ 60 kg et inhibiteurs de la P-gp	22,4 [13,5 – 36,6]	0,66 (0,05 – 2,52)	3,52 (0,24 – 5,88)
Amérique du Nord	26,2 [14,1 – 45,0]	0,69 (0,11 – 2,12)	3,44 (0,33 – 7,96)
Âge ≥ 75 ans	28,2 [15,1 – 46,6]	0,68 (0,05 – 2,56)	3,52 (0,28 – 8,00)
Patients fragiles ** ^d	26,1 [15,2 – 49,3]	0,63 (0,05 – 2,16)	3,18 (0,24 – 8,00)

- ^a Dans l'étude ENGAGE-AF, l'activité anti-Xa minimale de l'édoxaban a été évaluée le jour 29, avant l'administration de la dose.
- ^b Dans l'étude ENGAGE-AF, l'activité anti-Xa maximale de l'édoxaban a été évaluée le jour 29, après l'administration de la dose.
- ^{*c} Dose réduite à 30 mg.
- ^{**d} Définis comme étant des patients de ≥ 80 ans, de ≤ 50 kg, présentant une ClCr ≤ 50 mL/min ou ayant des antécédents de chute.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver dans le contenant d'origine, à une température ambiante maintenue entre 15 °C et 30 °C. Protéger de l'humidité.

Garder dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce produit n'est soumis à aucune directive particulière de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

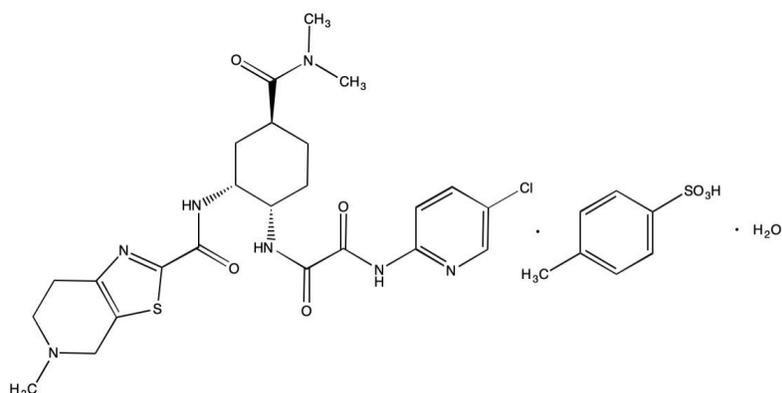
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Tosylate d'édoxaban monohydraté

Dénomination systématique : Mono(4-méthylbenzènesulfonate) de *N*-(5-chloropyridin-2-yl)-*N'*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(diméthylcarbamoyl)-2-(5-méthyl-4,5,6,7-tétrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide monohydraté

Formule et masse moléculaires : $C_{24}H_{30}ClN_7O_4S \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$; 738,27 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le tosylate d'édoxaban (pKa = 6,8) se présente sous forme de poudre blanche ou blanche à jaune pâle. Sa solubilité diminue à mesure que le pH augmente. Il est légèrement soluble dans l'eau à pH 1,2 et en milieu tamponné à pH 4,5, mais pratiquement insoluble à pH 6,8.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

Étude ENGAGE AF-TIMI 48

Le programme clinique des comprimés d'édoxaban dans les cas de fibrillation auriculaire a été conçu pour démontrer, en les comparant à celles de la warfarine, l'efficacité et l'innocuité de deux schémas posologiques pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des sujets atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire présentant un risque modéré ou élevé d'AVC et d'ÉES.

Dans le cadre de l'étude pivot ENGAGE AF-TIMI 48 (étude à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo multicentrique de phase III menée en groupes parallèles et portant sur la survenue d'événements), 21 105 sujets (dont 21 026 ayant reçu le médicament à l'étude) présentant un score CHADS2 moyen de 2,8 ont été répartis aléatoirement dans les trois groupes de traitement suivants : comprimés d'édoxaban, 30 mg *qd* (dose réduite : 15 mg) ; comprimés d'édoxaban, 60 mg *qd* (dose réduite : 30 mg) ; warfarine. Dans les deux groupes sous comprimés d'édoxaban, la dose a été réduite de moitié si, au moment de la répartition aléatoire ou pendant l'essai comme tel, au moins un des facteurs cliniques suivants, connus pour augmenter l'exposition au médicament, était présent : insuffisance rénale modérée (ClCr : 30 – 50 mL/min), faible poids corporel (≤ 60 kg) ou utilisation concomitante d'un inhibiteur spécifique de la P-gp (vérapamil, quinidine, dronédarone). La principale raison ayant conduit à une réduction de la dose était une ClCr ≤ 50 mL/min au moment de la répartition aléatoire (19 % des patients).

Tableau 15 – Sommaire des données démographiques des patients des essais cliniques sur la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire

Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre) ^b	Âge moyen (min.-max.) en années	Sexe (H/F) %
Répartition aléatoire, double insu, double placebo, groupes parallèles, agent de contrôle actif	Comprimés d'édoxaban ^a : 30 mg <i>qd po</i>	n = 7002	70,6 (27 – 95)	61,2/38,8
	Comprimés d'édoxaban ^a : 60 mg <i>qd po</i>	n = 7012	70,6 (25 – 96)	62,1/37,9
	Warfarine : <i>qd po</i> Dose ajustée pour maintenir le RNI entre 2,0 et 3,0	n = 7012	70,5 (27 – 95)	62,5/37,5
	Durée médiane du traitement : 2,5 ans	Total n = 21 026		

po : par voie orale ; *qd* : une fois par jour

- ^a Réduction de la posologie (passant de 30 mg *qd* à 15 mg *qd* et de 60 mg *qd* à 30 mg *qd*) en cas d'insuffisance rénale modérée, de faible poids corporel ou de prise concomitante de médicaments particuliers.
- ^b Comprend tous les patients traités recevant le médicament ou ayant reçu leur dernière dose dans les 3 jours précédents.

La répartition des patients était bien équilibrée eu égard à leurs caractéristiques démographiques et initiales. Les patients de ≥ 75 ans représentaient environ 40 % de l'effectif et ceux de ≥ 80 ans, environ 17 %. Les maladies concomitantes des patients de cette étude comprenaient l'hypertension (94 %), l'insuffisance cardiaque congestive (58 %) et des antécédents d'AVC ou d'AIT (28 %). Environ 30 % des patients prenaient de l'aspirine au départ, et environ 2 % étaient sous thiénoopyridine.

Ont été exclus les patients dont la clairance de la créatinine était < 30 mL/min, ceux qui souffraient d'une hépatopathie importante, de cancer, de saignement actif ou de syndrome coronarien aigu, ainsi que ceux qui avaient subi une intervention coronarienne percutanée (ICP) (dans les 30 jours précédents). Les porteurs de valves cardiaques et les patients atteints d'une cardiopathie rhumatismale importante sur le plan hémodynamique, la sténose mitrale en particulier, ont également été exclus de l'étude et n'ont donc pas été évalués. Fait à noter, environ 20 % des patients souffraient d'une autre cardiopathie valvulaire, telles entre autres la sténose aortique et la régurgitation aortique et/ou mitrale. Les patients qui avaient subi une valvuloplastie mitrale n'ont pas été exclus de l'étude.

Le critère de jugement principal de l'efficacité comprenait l'AVC et les ÉES survenus durant le traitement ou durant les 3 jours suivant la prise de la dernière dose (ITTm-en cours de traitement – voir la définition dans le [Tableau 16](#)). Les critères de jugement secondaires de l'efficacité comprenaient :

- Critère composite comprenant l'AVC, les ÉES et la mortalité d'origine cardiovasculaire ;
- Tout événement indésirable cardiovasculaire majeur (ÉICVM), comprenant l'IM non mortel, l'AVC non mortel, les ÉES non mortels et le décès d'origine cardiovasculaire ou hémorragique ;
- Critère composite comprenant l'AVC, les ÉES et la mortalité toutes causes confondues ;
- Décès d'origine cardiovasculaire ou hémorragique.

Dans les deux groupes de traitement, à savoir comprimés d'édoxaban de 60 mg et comprimés d'édoxaban de 30 mg, la durée médiane de l'exposition au médicament à l'étude a été de 2,5 ans, et la durée médiane du suivi, de 2,8 ans.

Efficacité dans la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire

Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, les deux schémas posologiques des comprimés d'édoxaban — 30 mg et 60 mg — ont été non inférieurs à la warfarine eu égard au critère de jugement principal de l'efficacité, la limite supérieure de l'IC_{97,5 %} se situant sous le seuil de non infériorité prédéterminé de 1,38. Cependant, le schéma posologique de 30 mg a été numériquement moins efficace que la warfarine eu égard au critère de jugement principal, et il a aussi été nettement inférieur pour ce qui est de la réduction du taux d'AVC ischémique ([Tableau 16](#)).

Dans le groupe sous warfarine, le TTR médian (*time in therapeutic range* [temps passé dans l'intervalle thérapeutique], soit RNI de 2,0 à 3,0) à été de 68,4 %.

Tableau 16 – Résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (ensemble d'analyse en ITTm-en cours de traitement)

Critère de jugement principal	Comprimés d'édoxaban 30 mg (dose réduite : 15 mg) (N = 7002)	Comprimés d'édoxaban 60 mg (dose réduite : 30 mg) (N = 7012)	Warfarine (N = 7012)
Premier AVC ou ÉES^a			
n (%/an) ^b	253 (1,61)	182 (1,18)	232 (1,5)
RRI (IC _{97,5} %)	1,07 (0,874 – 1,314)	0,79 (0,632 – 0,985)	
Valeur p ^c	0,0055	< 0,0001	
Premier AVC ischémique			
n (%/an) ^b	226 (1,43)	135 (0,87)	144 (0,93)
RRI (IC ₉₅ %)	1,54 (1,253 – 1,903)	0,94 (0,746 – 1,193)	
Premier AVC hémorragique			
n (%/an) ^b	18 (0,11)	40 (0,26)	76 (0,49)
RRI (IC ₉₅ %)	0,23 (0,139 – 0,389)	0,53 (0,362 – 0,778)	
Premier ÉES			
n (%/an) ^a	11 (0,07)	8 (0,05)	13 (0,08)
RRI (IC ₉₅ %)	0,83 (0,370 – 1,850)	0,62 (0,257 – 1,497)	

Abréviations : ÉES : Événement embolique systémique ; IC : Intervalle de confiance ; ITTm : Intention de traitement modifiée ; N : Nombre de sujets dans la population en ITTm ; n : Nombre d'événements ; RRI : Rapport des risques instantanés relativement à la warfarine

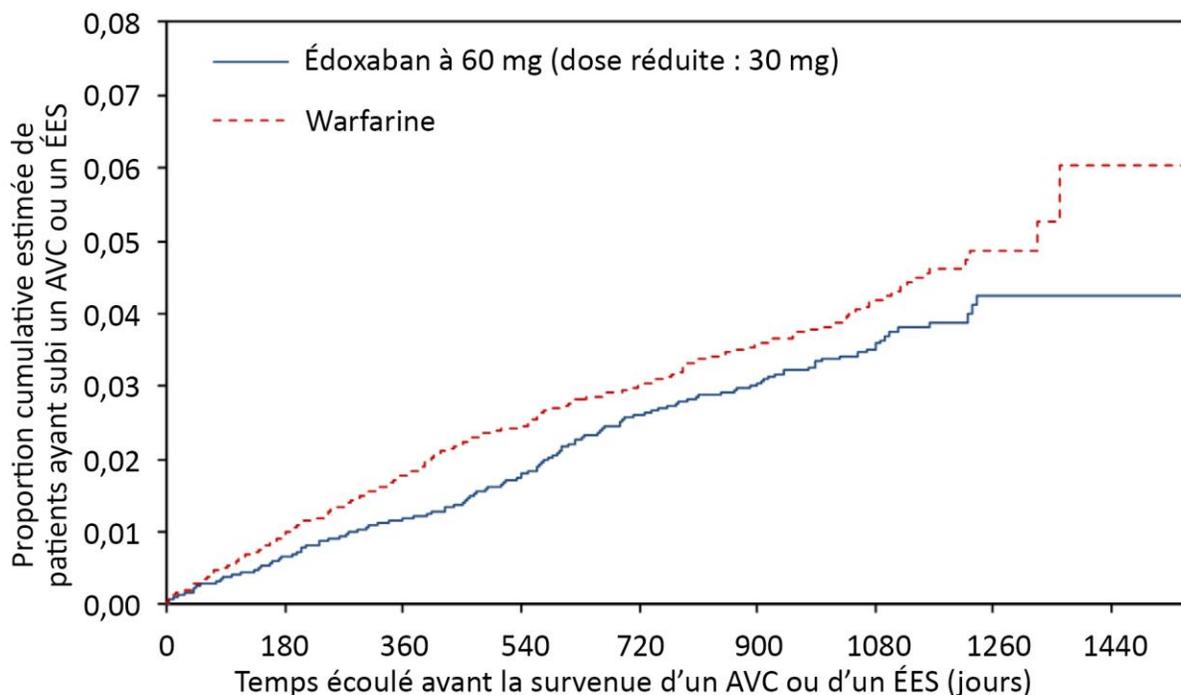
Remarque : La population en ITTm ne comprenait que les sujets ayant reçu au moins une dose du médicament ; la période « en cours de traitement » était à la période pendant laquelle les sujets ont pris le médicament à l'étude, à moins d'un abandon précoce, auquel cas cette période comprenait les 3 jours suivant l'arrêt de la prise du médicament.

a Un même sujet peut apparaître dans plusieurs rangées.

b Le taux d'événements (%/an) représente le nombre d'événements/année-sujet d'exposition.

c La valeur p bilatérale est fondée sur un seuil de non-infériorité de 1,38.

Le taux d'événements du critère de jugement principal observé chez les sujets ayant reçu la dose de comprimés d'édoxaban de 30 mg (sujets du groupe sous 60 mg ayant reçu une dose réduite) s'est élevé à 1,79 % par année, tandis que chez les sujets appariés ayant reçu une dose réduite de warfarine, il s'est chiffré à 2,21 % par année. Le RRI, pour les sujets sous comprimés d'édoxaban de 30 mg (sujets du groupe sous 60 mg ayant reçu une dose réduite) comparés aux sujets sous warfarine s'est chiffré à 0,81 (IC₉₅ % : 0,58 – 1,13).



Nombre de patients à risque :

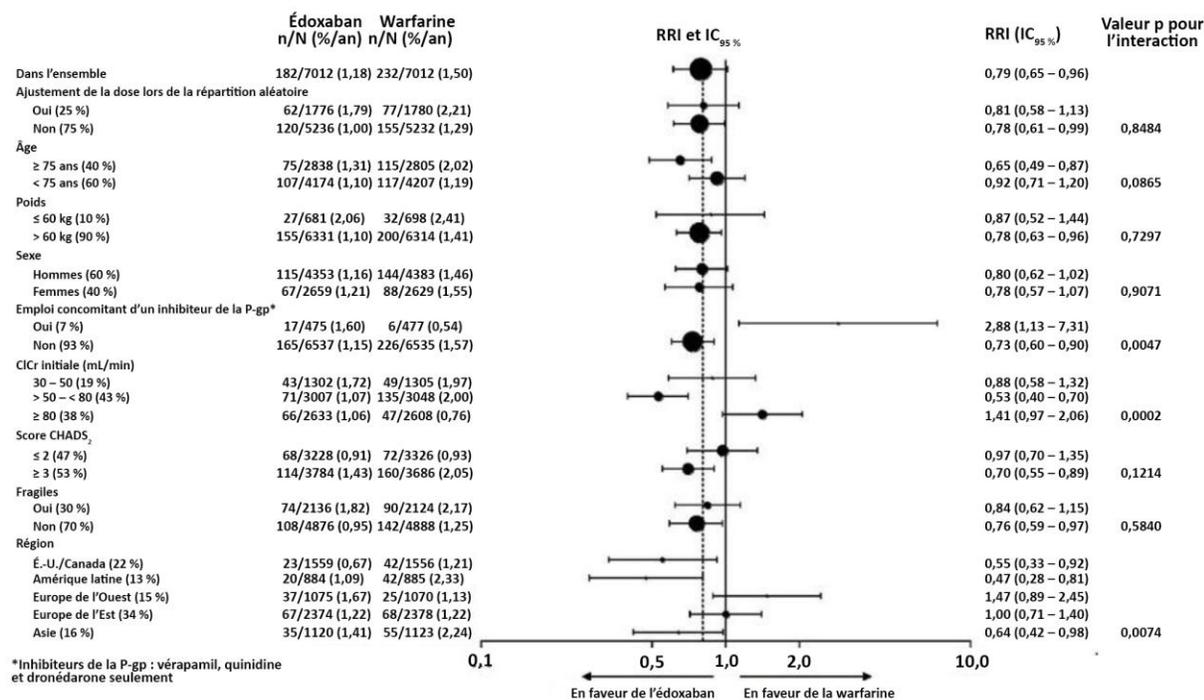
Édoxaban	7012	5669	5056	2213	46
Warfarine	7012	5724	5108	2186	55

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier des taux cumulatifs d'événements du critère de jugement principal (première occurrence d'un AVC ou d'un ÉES) (ensemble d'analyse en ITTm pour la période en cours de traitement) dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48.

Le RRI pour la comparaison entre les comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) et la warfarine s'établissait comme suit pour les divers critères de jugement composites : 0,87 (IC₉₅ % : 0,79 – 0,96) pour le critère composite AVC, ÉES et mortalité cardiovasculaire ; 0,89 (IC₉₅ % : 0,81 – 0,97) pour les ÉICVM ; 0,90 (IC₉₅ % : 0,82 – 0,98) pour le critère composite AVC, ÉES et mortalité toutes causes confondues ; 0,86 (IC₉₅ % : 0,77 – 0,97) pour la mortalité d'origine cardiovasculaire.

Résultats dans les sous-groupes d'intérêt

Dans les principaux sous-groupes prédéfinis (avec réduction de la dose au besoin) — notamment en fonction de l'âge, du poids corporel, de la présence d'antécédents d'AVC ou d'AIT, de la présence de diabète et de la prise d'inhibiteurs de la P-gp — les résultats relatifs à l'efficacité cadraient généralement avec les résultats sur l'efficacité observés dans l'ensemble de l'effectif de l'étude pour le critère de jugement principal. Cependant, une interaction statistiquement significative a été observée entre l'effet de l'édoxaban et celui de la warfarine relativement au critère de jugement principal, selon la fonction rénale (le RRI ayant été de 1,41 en faveur de la warfarine dans le sous-groupe présentant une ClCr \geq 80 mL/min) et la région géographique (le RRI ayant été de 1,47 en faveur de la warfarine dans le sous groupe des Européens de l'Ouest) (voir la [Figure 3](#)).



Remarque : La dose d'édoxaban a été réduite à 30 mg dans les groupes de patients suivants : patients de < 60 kg, patients présentant une ClCr : 30 – 50 mL/min, patients faisant usage d'inhibiteurs de la P-gp en concomitance. Les patients fragiles comprenaient les patients de ≥ 80 ans, de ≤ 50 kg, présentant une ClCr ≤ 50 mL/min ou ayant des antécédents de chute.

Figure 3. Étude ENGAGE AF-TIMI 48 : Critère de jugement principal de l'efficacité par sous-groupe (ITTm-en cours de traitement)

Une analyse exploratoire additionnelle a été effectuée pour les principaux critères de jugement de l'efficacité et de l'innocuité, par intervalles de ClCr de 20 mL/min. La différence de pourcentage observée entre l'efficacité de l'édoxaban et celle de la warfarine dans les groupes ayant une clairance de la créatinine plus élevée était numériquement faible et, fait à noter, les intervalles de confiance se chevauchaient. Bien que les taux d'AVC/ÉES soient demeurés similaires depuis les patients ayant une ClCr de 70 mL/min jusqu'à ceux ayant une ClCr de 130 mL/min, au-dessus de 130 mL/min, un effet défavorable mais non significatif de l'édoxaban, par rapport à la warfarine, a été observé, les patients sous warfarine ayant une ClCr > 130 mL/min ayant connu moins d'événements ([Figure 4](#)). Dans le cas des hémorragies majeures, la tendance en faveur de l'édoxaban (60 mg et dose réduite à 30 mg), par rapport à la warfarine, s'est maintenue pour tous les degrés de fonction rénale ([Figure 5](#)).

ITTm Durée totale

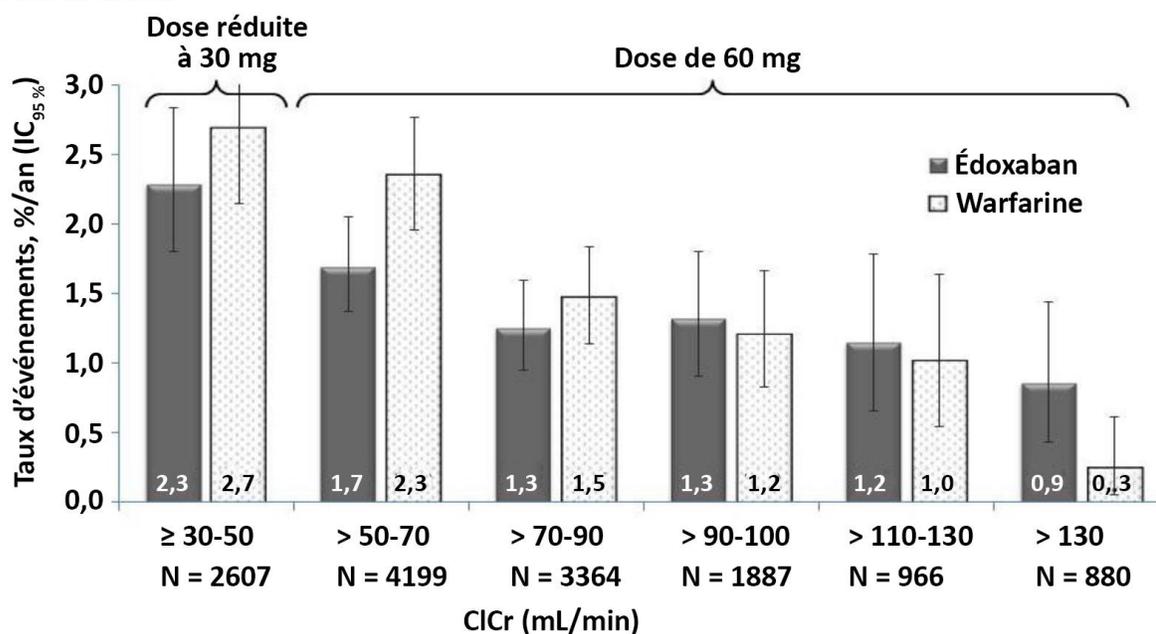


Figure 4. Taux d'AVC/ÉES par CrCl initiale (ensemble d'analyse en ITTm – période totale de l'étude) dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48.

ITTm Durée totale

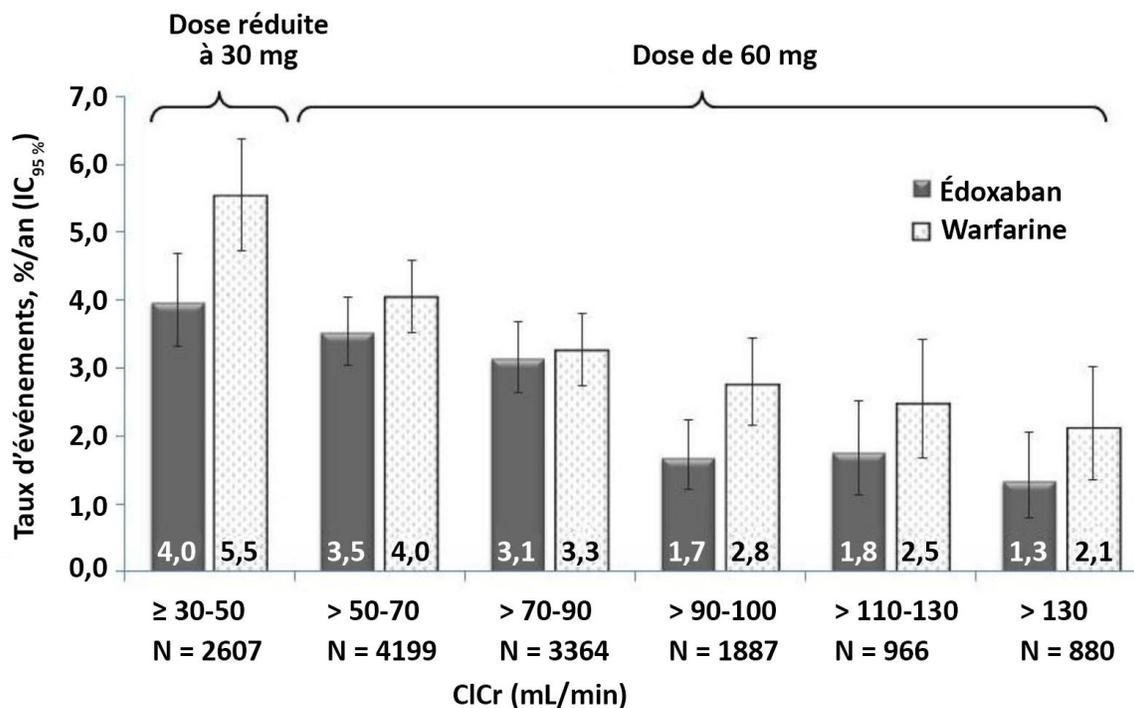


Figure 5. Hémorragies majeures par catégories de CrCl dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48.

Passage à d'autres anticoagulants

Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, les schémas de transition décrits dans le [Tableau 3](#) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Substitution de Teva-Edoxaban à un autre médicament et vice versa](#)) ont été efficaces dans les cas de passage aux AVK et aux inhibiteurs du FXa et du FIIa à la fin de l'étude. Le schéma de transition comprenait l'administration de comprimés d'édoxaban à dose réduite de moitié pendant ≤ 14 jours, en concomitance avec l'AVK. Le taux d'AVC et d'ÉES au cours des 30 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose du médicament de l'étude à l'insu était similaire chez les sujets qui ont cessé de prendre les comprimés d'édoxaban et ceux qui ont cessé de prendre la warfarine. Dans le groupe sous comprimés d'édoxaban de 60 mg, 7 sujets sur 4529 (0,2 %) ont subi un AVC ou un ÉES comparativement à 7 sujets sur 4506 (0,2 %) dans le groupe sous warfarine.

Innocuité dans la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire

Le critère de jugement principal de l'innocuité était l'hémorragie majeure. Le critère de jugement secondaire de l'innocuité était l'hémorragie majeure ou l'hémorragie non majeure d'importance clinique (NMIC).

Le [Tableau 7](#) présente un sommaire des événements hémorragiques attestés pour l'ensemble d'analyse en cours de traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques – Événements hémorragiques](#)). Dans toutes les catégories de saignement (hémorragie majeure, NMIC et toute hémorragie confirmée), le nombre d'événements hémorragiques signalés chez les patients sous comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) a été significativement inférieur à celui observé chez les patients sous warfarine.

Le taux d'hémorragies majeures a été significativement plus faible dans le groupe sous comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) que dans le groupe sous warfarine (2,75 % et 3,43 % par année, respectivement) (RRI [IC₉₅ %] : 0,80 [0,71 – 0,91] ; p = 0,0009). Des bienfaits similaires ont été observés en faveur des comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) – par comparaison avec le groupe sous warfarine – pour ce qui est du sous-groupe de sujets ayant présenté une HIC (0,39 % et 0,85 %), respectivement (RRI [IC₉₅ %] : 0,47 [0,34 – 0,63] ; p < 0,0001). Le taux d'hémorragies mortelles a également été significativement plus bas dans le groupe sous comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) que dans le groupe sous warfarine (0,21 % et 0,38 %) (RRI [IC₉₅ %] : 0,55 [0,36 – 0,84] ; p = 0,0059 pour la supériorité).

Chez les sujets ayant reçu les comprimés d'édoxaban à raison de 30 mg (sujets du groupe sous 60 mg ayant reçu une dose réduite), le taux annuel d'hémorragies majeures a été de 3,05 %, comparativement à 4,85 % chez les sujets appariés du groupe sous warfarine ayant reçu une dose réduite. Le RRI, pour les sujets sous comprimés d'édoxaban de 30 mg (sujets du groupe sous 60 mg ayant reçu une dose réduite) comparés aux sujets sous warfarine s'est chiffré à 0,63 (IC₉₅ % : 0,50 – 0,81).

Des analyses de sous-groupes ont révélé que dans tous les sous-groupes à l'exception des sujets n'ayant que des antécédents d'AIT, les comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg) ont été associés à un taux d'événements plus faible et à un RRI < 1 pour les hémorragies majeures, par comparaison avec la warfarine. Dans le sous-groupe de sujets à risque hémorragique élevé, tels les sujets ayant ≥ 75 ans, ceux ayant une ClCr de 30 à ≤ 50 ou de > 50 à < 80 mL/min et ceux ayant un score CHADS₂ ≥ 3 , le RRI des patients sous comprimés d'édoxaban de 60 mg (dose réduite : 30 mg), pour les hémorragies majeures, était < 1 par comparaison avec la warfarine.

Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) devant subir une cardioversion

Une étude multicentrique, prospective, à répartition aléatoire, ouverte avec évaluation à l'insu des critères de jugement (**ENSURE-AF**) a été menée chez 2199 sujets (vierges de traitement ou traités antérieurement par un anticoagulant oral) qui présentaient une fibrillation auriculaire non valvulaire et devaient subir une cardioversion, afin de comparer l'édoxaban administré à raison de 60 mg une fois par jour avec un traitement par énoxaparine/warfarine pour maintenir le RNI entre 2,0 et 3,0 (répartition aléatoire dans un rapport de 1:1). Les sujets traités par la warfarine sont restés en moyenne 70,8 % du temps à l'intérieur de la marge thérapeutique. Au total, 2149 sujets ont reçu soit l'édoxaban (N = 1067), soit l'énoxaparine/la warfarine (N = 1082). Dans le groupe sous édoxaban, la dose a été réduite à 30 mg une fois par jour si au moins un des facteurs cliniques suivants était présent : insuffisance rénale modérée (ClCr : 30 – 50 mL/min), faible poids corporel (≤ 60 kg) ou utilisation concomitante d'inhibiteurs spécifiques de la P-gp. La majorité des sujets des groupes édoxaban et warfarine ont subi une cardioversion (83,7 % et 78,9 % respectivement) ou ont obtenu une conversion spontanée (6,6 % et 8,6 % respectivement). Les interventions pratiquées ont été la cardioversion guidée par ÉTO (dans les 3 jours suivant le début du traitement) ou classique (au moins 21 jours avant le traitement). Les sujets ont continué à recevoir leur traitement pendant 28 jours après la cardioversion.

Le critère de jugement principal de l'efficacité était un critère composite comprenant l'ensemble des AVC, ÉES, infarctus du myocarde et décès d'origine cardiovasculaire. Au total, 5 (0,5 % [IC₉₅ %] : 0,15 % – 1,06 %) événements sont survenus chez les sujets sous édoxaban (N = 1095), et 11 (0,5 % [IC₉₅ %] : 0,50 % – 1,78 %) chez les sujets sous warfarine (N = 1104) ; rapport des cotes (RC) : 0,46 (IC₉₅ %) : 0,12 – 1,43) ; ensemble d'analyse en ITT pour la période totale de l'étude, avec une durée moyenne de 66 jours.

Le critère de jugement principal de l'innocuité était un critère composite comprenant l'hémorragie majeure et l'hémorragie NMIC. Au total, 16 (1,5 % [IC₉₅ %] : 0,86 % – 2,42 %) événements sont survenus chez les sujets sous édoxaban (N = 1067), et 11 (1,0 % [IC₉₅ %] : 0,51 % – 1,81 %) chez les sujets sous warfarine (N = 1082) ; rapport des cotes (RC) : 1,48 (IC₉₅ %) : 0,64 – 3,55) ; ensemble d'analyse de l'innocuité pour la période en cours de traitement.

Cette étude exploratoire a fait état de faibles taux d'hémorragies majeures, d'hémorragies NMIC et de thromboembolies chez les sujets des deux groupes de traitement subissant une cardioversion.

ETNA-AF-Europe — Étude de phase IV

En sus de l'étude de phase III ENGAGE -AF-TIMI 48, une étude observationnelle multinationale et multicentrique (**ETNA-AF-Europe**) a été menée après l'autorisation de mise en marché de l'édoxaban, afin d'évaluer les risques et les bienfaits du médicament dans le cadre des soins habituels de patients non sélectionnés souffrant de fibrillation auriculaire.

Au total, 13 638 patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ont été traités par l'édoxaban ; 76,6 % ont reçu la dose standard de 60 mg et 23,4 %, la dose réduite de 30 mg, en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique. L'âge moyen des patients était de 73,6 ans, et 50,7 % d'entre eux avaient 75 ans ou plus. Les scores CHADS₂ et HAS-BLED s'établissaient en moyenne à respectivement 1,7 et 2,6.

Selon l'analyse effectuée au bout d'un an de suivi (n = 13 224), les taux annuels d'AVC et d'embolie systémique étaient de 0,79 %, le taux annuel d'AVC hémorragique était de 0,12 % et celui d'AVC ischémique, de 0,56 %. Le taux d'hémorragie majeure (définie selon les critères de l'ISTH) s'établissait à 1,15 % par année. Les taux annuels d'hémorragie intracrânienne et de saignements gastro-intestinaux graves étaient de respectivement 0,25 % et 0,46 %. Le taux de mortalité d'origine cardiovasculaire était de 1,67 % par année.

Ces résultats cadrent avec le profil d'efficacité et d'innocuité des comprimés d'édoxaban établi dans cette population.

Traitement de la TEV et prévention des récurrences de TVP et d'EP

Étude HOKUSAI-VTE

Le programme clinique des comprimés d'édoxaban dans les cas de thromboembolie veineuse (TEV) a été conçu pour démontrer l'efficacité et l'innocuité des comprimés d'édoxaban dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), ainsi que dans la prévention des récurrences de TVP et d'EP. Dans l'étude pivot HOKUSAI-VTE, 8292 sujets ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement, l'un devant recevoir une héparinothérapie initiale (énoxaparine ou héparine non fractionnée pendant 5 à 10 jours) suivie de 60 mg de comprimés d'édoxaban une fois par jour, l'autre, un agent de comparaison. Dans le groupe sous agent de comparaison, les sujets ont d'abord reçu une héparinothérapie en concomitance avec de la warfarine, avec ajustement de la posologie pour atteindre un RNI cible de 2,0 à 3,0, après quoi ils n'ont reçu que de la warfarine. La durée du traitement, établie par le chercheur en fonction des caractéristiques cliniques du patient, s'étendait de 3 à 12 mois. Ont été exclus les patients ayant besoin d'une thrombectomie ou d'un filtre dans la veine cave, ceux qui avaient besoin d'un agent fibrinolytique, ceux qui avaient une ClCr < 30 mL/min, et enfin ceux qui souffraient d'hépatopathie grave ou d'hémorragie active. Le critère de jugement principal

de l'efficacité était la récurrence de TEV symptomatique, définie comme comprenant la récurrence de la TVP symptomatique, l'EP symptomatique non mortelle et l'EP mortelle au cours des 12 mois de l'étude. Les critères de jugement secondaires comprenaient la récurrence de TEV et la mortalité toutes causes confondues, considérées comme critère composite clinique.

Tableau 17 – Sommaire des données démographiques des patients des essais cliniques sur la TEV

Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.) en années	Sexe (H/F) %
Étude à répartition aléatoire et à double insu, avec placebo apparié, menée en groupes parallèles et contrôlée par agent actif	Comprimés d'édoxaban 60 mg <i>qd po</i> ^a Durée médiane du traitement : 267 jours	n = 4118	55,7 (18 – 106)	57,3/42,7
	Warfarine <i>qd po</i> ^b Durée médiane du traitement : 266 jours	n = 4122	55,9 (18 – 95)	57,2/42,8
	Total n = 8240			

po : par voie orale ; *qd* : une fois par jour ; TEV : thromboembolie veineuse

^a La dose de comprimés d'édoxaban a été réduite de moitié chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale modérée (ClCr \geq 30 et \leq 50 mL/min), chez les sujets ayant un faible poids corporel (\leq 60 kg) et chez les sujets sous traitement concomitant par un inhibiteur puissant de la P-gp (p. ex. vérapamil, quinidine).

^b La dose de warfarine a été ajustée de telle sorte que le RNI se maintienne entre 2,0 et 3,0, inclusivement.

Les sujets du groupe de traitement recevant la dose de 60 mg ont vu leur posologie d'édoxaban réduite de moitié s'ils présentaient au moins un des facteurs suivants : insuffisance rénale modérée (ClCr : 30 – 50 mL/min), poids corporel \leq 60 kg ou traitement concomitant par un inhibiteur spécifique de la P-gp (vérapamil, quinidine ou administration concomitante d'azithromycine, de clarithromycine, d'érythromycine, d'itraconazole oral ou de kétoconazole oral pendant une courte période).

Efficacité dans la TEV

L'étude HOKUSAI-VTE ([Tableau 18](#)) a démontré la non-infériorité des comprimés d'édoxaban par rapport à la warfarine eu égard au critère de jugement principal, à savoir la récurrence de TEV, survenue chez 130 sujets sur 4118 (3,2 %) dans le groupe sous comprimés d'édoxaban et chez 146 sujets sur 4122 (3,5 %) dans le groupe sous warfarine (RRI [IC₉₅ %] : 0,89 [0,70 – 1,13] ; $p < 0,0001$ pour la non-infériorité avec une marge prédéterminée de 1,5). Dans le groupe sous warfarine, le TTR médian (*time in therapeutic range* [temps passé dans l'intervalle thérapeutique], soit RNI de 2,0 à 3,0) à été de 63,5 %. Chez les sujets atteints d'EP (avec ou sans TVP), 47 (2,8 %) sous comprimés d'édoxaban et 65 (3,9 %) sous warfarine ont eu une récurrence de TEV (RRI [IC₉₅ %] : 0,73 [0,50 – 1,06]). Parmi les sujets atteints de TVP, 83 (3,4 %) sous comprimés d'édoxaban et 81 (3,3 %) sous warfarine ont eu une récurrence de TEV (RRI [IC₉₅ %] : 1,02 [0,75 – 1,38]).

Chez les sujets ayant reçu la dose de 30 mg (soit principalement ceux de ≤ 60 kg ou atteints d'insuffisance rénale modérée), 22 (3,0 %) sous comprimés d'édoxaban et 30 (4,2 %) sous warfarine ont eu une récurrence de TEV.

Le critère composite constitué de la récurrence de TEV et de la mortalité toutes causes confondues a été observé chez 228 (5,5 %) des sujets du groupe sous comprimés d'édoxaban et chez 228 (5,5 %) des sujets du groupe sous warfarine (RRI [IC₉₅ %] : 1,00 [0,83 – 1,20]).

La durée de l'exposition aux comprimés d'édoxaban de 60 mg dans l'étude HOKUSAI-VTE s'est répartie comme suit : 1561 (37,9 %) patients ont été exposés pendant ≤ 6 mois, 2557 (62,1 %) pendant > 6 mois et 1661 (40,3 %) pendant 12 mois.

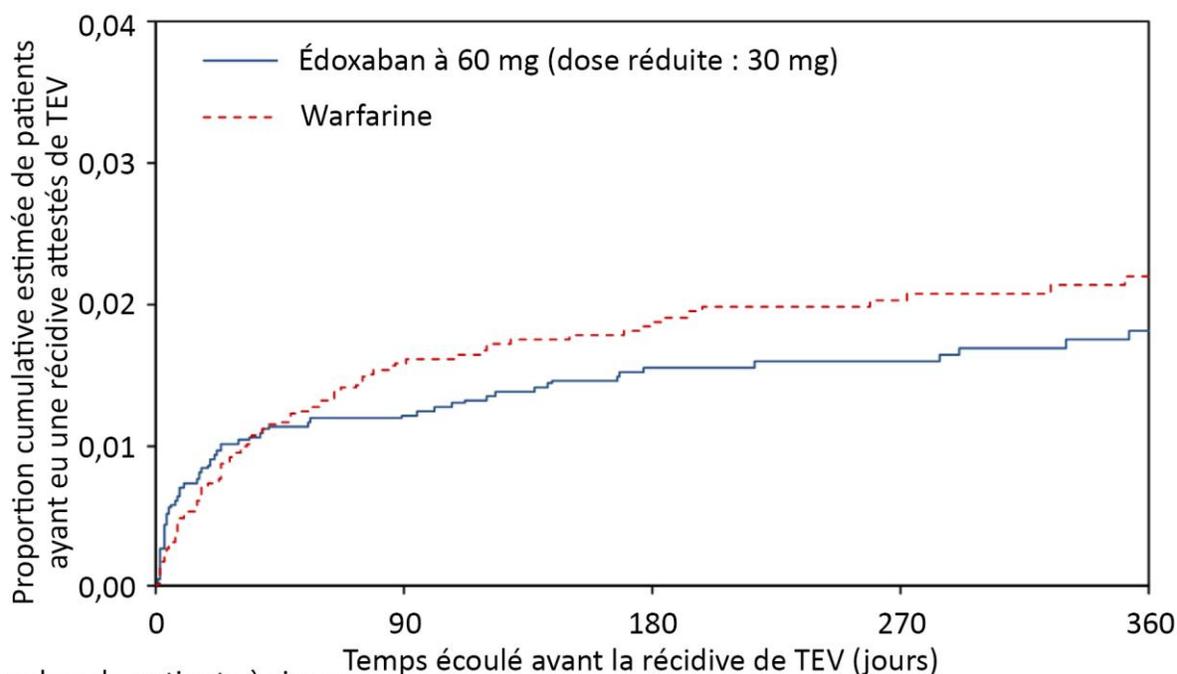
Tableau 18 – Résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude HOSUKAI-VTE (ITTm-Durée totale de l'étude)

	Comprimés d'édoxaban 60 mg (dose réduite : 30 mg) (N = 4118)	Warfarine (N = 4122)	Comprimés d'édoxaban pr/à la warfarine RRI (IC ₉₅ %)
Ensemble des sujets ayant présenté une récurrence symptomatique de TEV, ^a 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 mortelle/Décès dans lequel l'EP ne peut être écartée	24 (0,6)	24 (0,6)	
EP non mortelle	49 (1,2)	59 (1,4)	
TVP seulement	57 (1,4)	63 (1,5)	

Abréviations : IC : Intervalle de confiance ; ITTm : Intention de traitement modifiée ; N = Nombre de sujets dans la population en ITTm ; n : Nombre d'événements ; RRI : Rapport des risques instantanés relativement à la warfarine

a Critère de jugement principal de l'efficacité : Récurrence symptomatique de TEV (c.-à-d. critère composite comprenant la TPV, l'EP non mortelle et l'EP mortelle).

Remarque : L'analyse du critère de jugement principal de l'efficacité a porté sur l'ensemble d'analyse en ITTm durant toute la période de l'étude (tous les événements survenus durant la période totale de l'étude sont inclus, indépendamment du statut d'administration du médicament à l'étude).



Nombre de patients à risque :

Édoxaban	4118	3724	3200	2029	1308
Warfarine	4122	3703	3170	2015	1306

Figure 6. Courbe de Kaplan-Meier des taux cumulatifs d'événements du critère de jugement principal (ITTm-Période de traitement) dans l'étude HOKUSAI-VTE.

Résultats dans les sous-groupes d'intérêt

Dans les principaux sous-groupes prédéfinis (avec réduction de la dose au besoin) — notamment en fonction de l'âge, du poids corporel et de la prise d'inhibiteurs de la P-gp — les résultats relatifs à l'efficacité cadraient généralement avec les résultats sur l'efficacité observés dans l'ensemble de l'effectif de l'étude pour le critère de jugement principal ([Figure 7](#)).

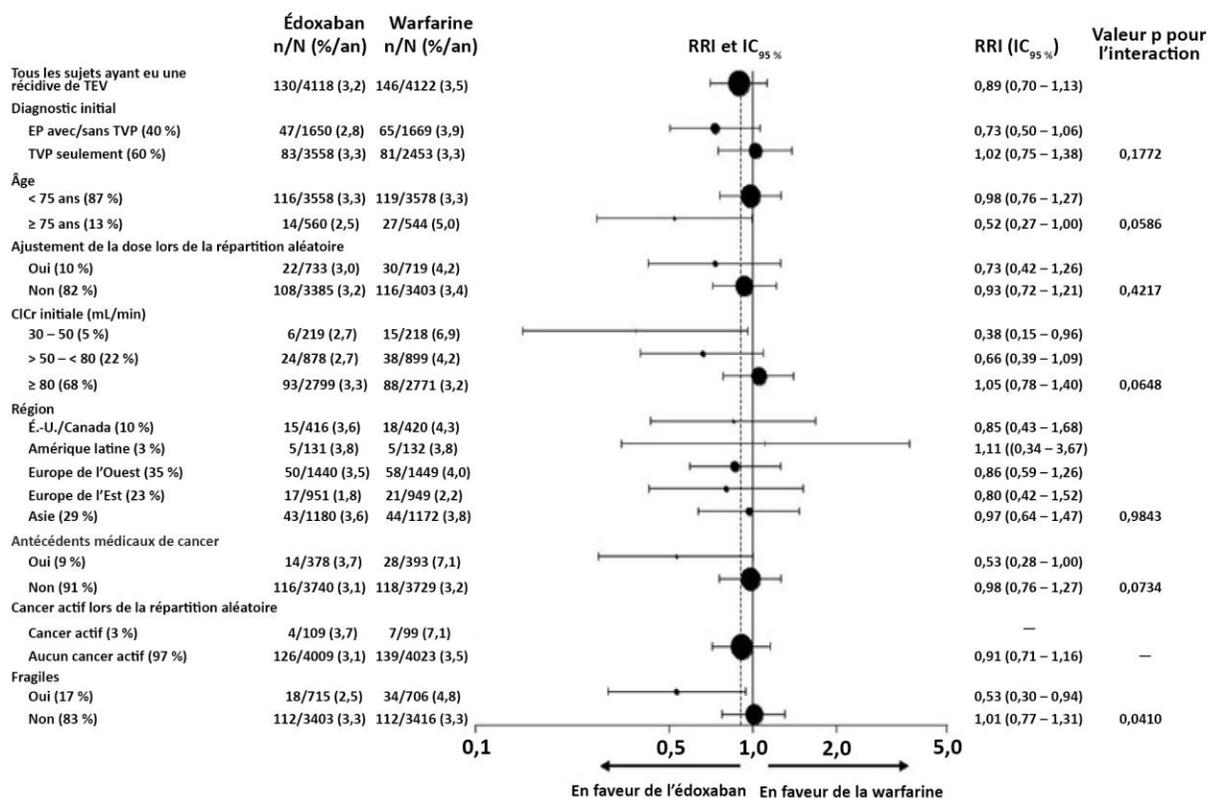


Figure 7. Étude HOKUSAI-VTE : Critère de jugement principal de l'efficacité par sous-groupes (ITTm-Période totale).

Remarque : Les patients fragiles comprenaient les patients de ≥ 75 ans, de ≤ 50 kg de poids corporel et/ou ayant une ClCr allant de ≥ 30 à ≤ 50 mL/min, tel que déterminé au moment de la répartition aléatoire.

Innocuité dans les cas de TEV

Le critère de jugement principal de l'innocuité était les hémorragies d'importance clinique (hémorragie majeure ou NMIC) survenues durant le traitement ou dans les 3 jours suivant l'interruption ou l'arrêt définitif de ce dernier. Les événements indésirables cardiovasculaires majeurs (ÉICVM – IM non mortel, AVC non mortel, événement embolique systémique non mortel et décès d'origine cardiovasculaire) constituaient un critère de jugement additionnel.

Le [Tableau 7](#) présente un sommaire des événements hémorragiques attestés pour l'ensemble d'analyse en cours de traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques – Événements hémorragiques](#)). Les comprimés d'édoxaban se sont révélés supérieurs à la warfarine pour ce qui est du critère de jugement principal de l'innocuité, soit les hémorragies d'importance clinique, comprenant les hémorragies majeures et les hémorragies NMIC, lesquelles sont survenues chez 349 sujets sur 4118 (8,5 %) dans le groupe sous comprimés d'édoxaban et chez 423 sujets sur 4122 (10,3 %) dans le groupe sous warfarine (RRI [IC_{95%}] : 0,81 [0,71 – 0,94] ; p = 0,004 pour la supériorité).

Le critère composite ÉICVM a été observé chez 1,2 % des patients dans le groupe sous édoxaban et chez 1,0 % dans le groupe sous warfarine.

En ce qui a trait aux hémorragies d'importance clinique, le taux d'événements observé chez les sujets ayant reçu la dose de comprimés d'édoxaban de 30 mg (sujets du groupe sous 60 mg ayant reçu une dose réduite) s'est élevé à 7,9 %, tandis que chez les sujets appariés ayant reçu une dose réduite de warfarine, il s'est chiffré à 12,8 %. Le RRI, pour les sujets sous comprimés d'édoxaban de 30 mg (sujets du groupe sous 60 mg ayant reçu une dose réduite) comparés aux sujets sous warfarine s'est chiffré à 0,62 (IC₉₅ % : 0,44 – 0,86).

Des analyses de sous-groupes de sujets fragiles, de sujets âgés et de sujets ayant des antécédents de cancer montrent un effet favorable des comprimés d'édoxaban sur les saignements. Néanmoins, des taux d'hémorragies GI et d'hémorragies vaginales numériquement plus élevés ont été observés dans le groupe sous comprimés d'édoxaban (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques – Événements hémorragiques](#)).

Étude HOKUSAI-VTE Cancer

Dans l'étude HOKUSAI-VTE Cancer, 1050 patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement, l'un devant recevoir 60 mg de comprimés d'édoxaban une fois par jour [dose réduite à 30 mg selon le schéma d'ajustement posologique utilisé dans les études ENGAGE AF-TMI 48 et HOKUSAI-VTE (voir *Étude HOKUSAI-VTE*)] après une héparinothérapie d'au moins 5 jours par HBPM, l'autre de la daltéparine (200 UI/kg les jours 1 à 30 ; 150 UI/kg du jour 31 jusqu'à la fin du traitement). Le traitement a été administré pendant une période d'au moins 6 mois et allant jusqu'à 12. Les patients dont la ClCr était < 30 mL/min n'étaient pas admissibles à l'étude.

L'efficacité des comprimés d'édoxaban a été déterminée en fonction du taux de récurrence de TEV (ITTm) durant la période totale de l'étude. À cet égard, les comprimés d'édoxaban se sont révélés non inférieurs à la daltéparine. Au total, 7,9 % (41/522) des patients sous comprimés d'édoxaban et 11,3 % (59/524) des patients sous daltéparine ont présenté une récurrence de TEV (RRI [IC₉₅ %] : 0,71 [0,48 – 1,06]).

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés d'édoxaban de 60 mg — Teva-Edoxaban (Teva Canada Limitée) et PrLIXIANA® (Servier Canada Inc.) — mesurés chez des adultes de sexe masculin à jeun en bonne santé ayant reçu en double permutation une dose orale unique de 1 x 60 mg de chacun des médicaments lors d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à répartition aléatoire et à double insu. Les données de biodisponibilité comparative du tableau ci-dessous proviennent des 34 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Édoxaban (1 x 60 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	3000,4 3041,5 (16,6)	2882,7 2926,0 (17,3)	103,9	101,4 – 106,6
ASC _I (ng•h/mL)	3093,8 3134,2 (16,2)	2981,7 3024,1 (16,9)	103,6	101,1 – 106,2
C _{max} (ng/mL)	431,5 448,6 (26,0)	377,4 396,5 (29,0)	114,5	107,4 – 122,2
t _{max} ³ (h)	1,00 (0,50 – 2,50)	1,33 (0,50 – 4,00)		
t _½ ⁴ (h)	6,2 (26,2)	6,4 (26,6)		

1. Comprimés Teva-Edoxaban (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) de 60 mg (Teva Canada Ltée).

2. Comprimés ^{Pr}LIXIANA® (édoxaban sous forme tosylate d'édoxaban monohydraté) de 60 mg (Servier Canada Inc., Canada).

3. Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

4. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données provenant d'études pharmacologiques non cliniques classiques sur l'innocuité, la toxicité de doses répétées, la génotoxicité, le potentiel carcinogène ou la phototoxicité n'indiquent aucun risque particulier pour l'être humain.

Toxicologie générale (Études à doses répétées)

Un petit nombre de lésions hémorragiques focales ont été observées dans le pancréas, les poumons et le thymus de rats ayant reçu du tosylate d'édoxaban hydraté à raison de ≥ 20 mg/kg/jour lors d'études sur la toxicité de doses orales répétées. Chez le macaque de Buffon, des hémorragies et des cas d'anémie ont été observés chez certains des animaux ayant reçu le médicament à la dose de ≥ 15 mg/kg/jour lors d'études sur la toxicité de doses orales répétées, effets qui ont entraîné une détérioration de l'état des animaux ou le décès de quelques singes après une administration chronique.

Ces observations seraient liées à l'effet anticoagulant du tosylate d'édoxaban hydraté (sa principale action pharmacologique), lequel constitue le seul effet toxique limitant la dose de ce produit. Comme l'activité pharmacologique du médicament était comparable chez le macaque de Buffon et chez l'être humain, la marge d'innocuité eu égard au risque hémorragique a été estimée par comparaison de l'exposition au médicament chez le macaque de Buffon et chez

l'être humain. À la DSENO, l'ASC₀₋₂₄ moyenne observée chez le macaque de Buffon lors de l'étude de 52 semaines sur la toxicité de doses orales répétées chez cet animal était environ 2,1 fois plus élevée que l'exposition à laquelle donne lieu chez l'être humain l'administration de la dose clinique maximale recommandée de 60 mg.

Carcinogénicité

L'administration quotidienne d'édoxaban par gavage oral pendant ≤ 104 semaines n'a pas entraîné d'effet carcinogène chez la souris et le rat. Chez la souris mâle et la souris femelle, la plus forte dose testée (500 mg/kg/jour) correspondait à respectivement 3 et 6 fois l'exposition (ASC) à laquelle donne lieu l'administration de 60 mg/jour chez l'être humain. Chez le rat, les plus fortes doses testées chez les mâles (600/400 mg/kg/jour) et chez les femelles (200 mg/kg/jour) correspondaient à respectivement 8 et 14 fois l'exposition observée chez l'être humain à la dose de 60 mg/jour.

Génotoxicité

À la lumière de la force probante de la preuve, le tosylate d'édoxaban hydraté et son métabolite M-4 spécifique de l'être humain sont considérés comme ne présentant aucun risque génotoxique pour l'être humain.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

L'administration de doses élevées d'édoxaban a été associée à des hémorragies vaginales chez le rat et le lapin, mais aucun effet n'a été observé sur la performance de reproduction des rats géniteurs.

Aucun effet sur la fertilité des rats n'a été observé, tant chez les mâles que chez les femelles.

Dans les études de reproduction menées chez des animaux, une augmentation de la fréquence des modifications de la vésicule biliaire a été observée chez les lapins ayant reçu l'édoxaban à la dose de 200 mg/kg (environ 65 fois, d'après la dose exprimée en mg/m² de surface corporelle totale, la dose maximale de 60 mg/jour recommandée chez l'être humain [DMRH]). Une augmentation des pertes fœtales après implantation a été observée à la dose de 300 mg/kg/jour (environ 49 fois la DMRH) chez les rates et à la dose de 200 mg/kg/jour (environ 65 fois la DMRH) chez les lapines.

L'édoxaban est excrété dans le lait maternel des rates et on en a également décelé dans des fœtus de rates gravides.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Comprimés LIXIANA®, 15 mg, 30 mg et 60 mg, Numéro de contrôle de la présentation : 278099, Monographie de produit, Servier Canada Inc. (5 janvier 2024).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE

PrTeva-Edoxaban

Comprimés d'édoxaban

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Teva-Edoxaban**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Teva-Edoxaban**.

À quoi Teva-Edoxaban sert-il ?

Teva-Edoxaban est utilisé chez les adultes pour :

- réduire le risque de formation de caillots sanguins :
 - dans le cerveau (accident vasculaire cérébral) et
 - dans d'autres vaisseaux sanguinschez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire (un type d'irrégularité des battements cardiaques).
- traiter les caillots de sang dans les veines des jambes (thrombose veineuse profonde) ou des poumons (embolie pulmonaire) ou en prévenir la formation.

On ignore si Teva-Edoxaban est sûr et efficace chez les enfants.

Comment Teva-Edoxaban agit-il ?

Teva-Edoxaban aide à réduire le risque de formation de caillots de sang en bloquant une protéine appelée facteur Xa, protéine qui joue un rôle dans la formation naturelle des caillots sanguins.

Quels sont les ingrédients de Teva-Edoxaban ?

Ingrédient médicamenteux : Tosylate d'édoxaban monohydraté

Ingrédients non médicamenteux : Carbonate de calcium, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (comprimés de 60 mg et de 15 mg), oxyde de fer rouge (comprimés de 30 mg et de 15 mg), polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc

Teva-Edoxaban est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés renfermant 15 mg, 30 mg ou 60 mg d'édoxaban (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté).

Vous ne devez pas prendre Teva-Edoxaban si :

- vous présentez un risque de saignements graves, en raison, par exemple :
 - d'une hémorragie récente dans le cerveau,
 - d'ulcères hémorragiques actifs ou qui ont récemment saigné ;

- vous avez des problèmes de foie ou un trouble de la coagulation sanguine ;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez ;
- vous prenez déjà un médicament qui prévient la coagulation du sang, par exemple la warfarine, le dabigatran ou l'apixaban ;
- vous êtes allergique à :
 - l'édoxaban (ingrédient actif de Teva-Edoxaban) ou
 - à tout autre ingrédient de Teva-Edoxaban.

Avant de prendre Teva-Edoxaban, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :

- êtes à risque de saignement parce que vous avez ou avez eu :
 - un trouble de saignement (trouble hémostatique) ;
 - un ulcère gastrique ou intestinal ;
 - une hémorragie dans le cerveau, l'estomac ou les intestins ;
 - une tension artérielle très élevée, non maîtrisée par un traitement médicamenteux ;
 - une opération du cerveau, de la colonne vertébrale ou des yeux ;
- prenez un médicament qui empêche le sang de coaguler ;
- prenez de l'aspirine, du naproxène ou de l'ibuprofène (anti-inflammatoires non stéroïdiens) de façon régulière ;
- avez des problèmes de reins ou de foie ;
- avez du sang dans les urines ;
- souffrez d'une occlusion artérielle pulmonaire ;
- portez une sonde à demeure dans votre vessie ;
- pesez moins de 60 kg (132 lb) ;
- portez une valve cardiaque mécanique ;
- avez un problème cardiaque causé par le rhumatisme articulaire aigu (fièvre rhumatismale) ;
- avez récemment reçu une injection dans la colonne vertébrale, telle qu'une injection épidurale ;
- souffrez d'une maladie appelée *syndrome des antiphospholipides* (un trouble du système immunitaire qui augmente le risque de formation de caillots sanguins) ;
- êtes enceinte ou envisagez de le devenir, car on ignore si Teva-Edoxaban peut nuire au bébé à naître – si vous devenez enceinte pendant le traitement par Teva-Edoxaban, informez-en tout de suite votre professionnel de la santé ;
- allaitez ou avez l'intention de le faire, car on ignore si Teva-Edoxaban passe dans le lait maternel – vous devrez décider avec votre professionnel de la santé soit de prendre Teva-Edoxaban, soit d'allaiter, mais vous ne devez pas faire les deux en même temps ;
- devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire. Mentionnez à tout professionnel de la santé ou dentiste que vous consultez que vous prenez Teva-Edoxaban, car avant toute intervention, chirurgicale ou dentaire, ceux-ci devront discuter avec le professionnel de la santé qui vous a prescrit Teva-Edoxaban. Il se pourrait que vous deviez arrêter votre traitement par Teva-Edoxaban et le reprendre plus tard.

Autres mises en garde pertinentes

Risque d'hémorragie

- La prise de Teva-Edoxaban peut entraîner de graves saignements. Une hémorragie pourrait se produire dans vos organes et vous pourriez en mourir.
- Ne cessez pas de prendre Teva-Edoxaban sans d'abord en parler avec votre professionnel de la santé. Ceci est important, car des caillots sanguins pourraient se former dans votre cerveau ou dans d'autres vaisseaux sanguins, ce qui pourrait causer soit votre mort, soit une grave incapacité.

Néphropathie liée aux anticoagulants : Cette affection, qui est une forme de lésion rénale causée par les anticoagulants, a été signalée chez un certain nombre de patients faisant usage de comprimés d'édoxaban. La néphropathie liée aux anticoagulants provoque une hémorragie rénale, ce qui entraîne parfois la présence de sang dans l'urine. Cette affection rend les reins inaptes à fonctionner adéquatement. Votre professionnel de la santé pourrait donc surveiller l'état de santé de vos reins pendant le traitement par Teva-Edoxaban. Si vous présentez des signes de néphropathie liée aux anticoagulants durant votre traitement, informez-en votre professionnel de la santé **sur-le-champ**.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

N'utilisez pas Teva-Edoxaban si vous prenez un autre anticoagulant (médicament pour prévenir la formation de caillots sanguins), tel que :

- l'héparine non fractionnée (HNF), sauf en cas d'utilisation pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central ;
- l'énoxaparine et la daltéparine, qui sont des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ;
- le fondaparinux, qui est un dérivé héparinique ;
- la warfarine, le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban, qui sont des anticoagulants oraux, sauf dans le cas où l'anticoagulant oral remplace Teva-Edoxaban ou est remplacé par ce dernier.

Les produits ci-dessous pourraient aussi interagir avec Teva-Edoxaban :

La prise de Teva-Edoxaban avec certains médicaments peut augmenter le risque de saignement. Les médicaments ci-dessous en sont quelques exemples :

- Cyclosporine (utilisée pour affaiblir le système immunitaire).
- Dronédarone et quinidine (utilisées pour traiter les battements cardiaques irréguliers).
- Érythromycine (utilisée pour traiter les infections bactériennes).
- Kétoconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'acide acétylsalicylique et le naproxène.
- Médicaments qui bloquent l'action des plaquettes, comme le clopidogrel.
- Antidépresseurs appelés *inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)*, telle la fluoxétine, ou *inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN)*, comme la duloxétine.

Utilisation de Teva-Edoxaban

- Teva-Edoxaban peut être pris avec ou sans nourriture.

- Si vous êtes incapable d'avaler des comprimés entiers, vous pouvez écraser le comprimé puis le mélanger à de l'eau ou à de la compote de pommes et le prendre immédiatement.
- Prenez Teva-Edoxaban exactement comme le professionnel de la santé vous l'a prescrit. Assurez-vous de faire renouveler votre ordonnance avant d'être à court de médicament.
- **Ne cessez pas de prendre Teva-Edoxaban avant d'en parler avec votre professionnel de la santé, sans quoi le risque de formation de caillots sanguins pourrait augmenter.**
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale, médicale ou dentaire, informez le professionnel de la santé ou le dentiste que vous prenez Teva-Edoxaban. Il se pourrait que vous deviez cesser de prendre Teva-Edoxaban pendant une courte période.
- Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous faite une chute ou si vous vous blessez, en particulier si vous vous cognez la tête. Votre professionnel de la santé devra peut-être vous examiner.

Dose habituelle

- **Pour réduire le risque de formation de caillots sanguins dans le cerveau (accident vasculaire cérébral) et dans d'autres vaisseaux sanguins**
 - 60 mg une fois par jour
- **Pour traiter les caillots de sang dans les veines des jambes ou des poumons ou en prévenir la formation**
 - 60 mg une fois par jour
 - Vous commencerez à prendre Teva-Edoxaban après avoir reçu un anticoagulant injectable pendant 5 à 10 jours.
- **Réduction de la dose**
 - Chez les patients qui présentent une ou plusieurs des situations suivantes, la dose de Teva-Edoxaban est de 30 mg une fois par jour :
 - Troubles rénaux modérés ou graves ;
 - Faible poids corporel (60 kg [132 lb] ou moins) ;
 - Utilisation concomitante d'un inhibiteur de la P-gp (type de médicament) pendant la prise de Teva-Edoxaban, exception faite de l'amiodarone et du vérapamil (types d'inhibiteurs de la P-gp).

Surdosage

Il existe très peu de données sur le surdosage des comprimés d'édoxaban. Le surdosage de Teva-Edoxaban peut entraîner des hémorragies.

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Teva-Edoxaban, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

- Si vous avez oublié une dose de Teva-Edoxaban, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli si c'est le même jour.
- Prenez la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain.
- Ne prenez pas plus d'une dose de Teva-Edoxaban à la fois pour compenser une dose oubliée.

Effets secondaires possibles de Teva-Edoxaban

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de Teva-Edoxaban. Si vous ressentez un effet secondaire qui n’y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Teva-Edoxaban agit sur la coagulation sanguine. La plupart des effets secondaires sont liés à des saignements. Teva-Edoxaban peut causer une hémorragie grave susceptible de causer la mort.

Les patients qui sont traités par Teva-Edoxaban pourraient éprouver les effets indésirables suivants :

- Éruptions ou démangeaisons cutanées

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d’urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : Fatigue, perte d’énergie, faiblesse, essoufflement		✓	
Saignements de nez	✓		
Hémorragie gastrique ou intestinale : Selles foncées (ayant l’aspect de goudron), présence de sang rouge vif dans l’eau de la toilette ou sur le papier hygiénique, vomissement de sang		✓	
Saignement de la bouche ou des gencives	✓		
Ecchymoses (bleus) et enflure		✓	
Présence de sang dans l’urine : Urine de couleur rose ou rouge		✓	
Saignement vaginal : Pertes menstruelles plus abondantes ou plus fréquentes, saignement vaginal anormal		✓	
PEU FRÉQUENT			
Hémorragie cérébrale : Maux de tête soudains, intenses et inhabituels			✓
Saignement des yeux		✓	
Toux sanglante ou présence de sang dans les expectorations		✓	
Saignement d’une plaie chirurgicale ou d’une blessure, ou saignement lié à un autre type d’intervention		✓	
Réactions allergiques : Éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficulté à avaler ou à respirer (œdème de Quincke), serrement ou constriction de la gorge, enflure du visage, des lèvres ou de la langue, chute soudaine de la tension artérielle			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (réactions cutanées graves) : Rougeur, formation d'ampoules et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales et des organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des ganglions			✓
RARE			
Hémorragie au niveau des muscles : Douleur ou enflure soudaines des muscles		✓	
Hémorragie au niveau d'une articulation : Raideur, sensibilité, chaleur ou douleur articulaires		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Douleur abdominale	✓		
Néphropathie liée aux anticoagulants (lésion rénale grave causée par les anticoagulants) : Hémorragie rénale entraînant parfois la présence de sang dans l'urine et se soldant par l'incapacité des reins à fonctionner normalement		✓	
Étourdissements	✓		
Maux de tête	✓		

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez Teva-Edoxaban à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C. Conservez-le dans son contenant d'origine, à l'abri de l'humidité.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de Teva-Edoxaban :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario M1B 2K9.

Dernière révision : 5 mai 2025