

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

^{Pr}**Reddy-Édoxaban**

Comprimés d'édoxaban

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

Anticoagulant

Fabriqué par :
Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
Bachupally – 500 090, Inde

Date d'approbation initiale :
5 mars 2024

Importé et distribué par :
Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc.
Mississauga (Ontario) L4W 4Y1, Canada

Date de préparation :
13 mai 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 284868

Modifications importantes apportées récemment à la monographie
Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS 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	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Allaitement.....	15
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	16
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	17

8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	22
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.1	Interactions médicamenteuses graves	23
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	23
9.3	Interactions médicament-comportement	23
9.4	Interactions médicament-médicament	23
9.5	Interactions médicament-aliment	28
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	28
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	28
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
10.1	Mode d'action	28
10.2	Pharmacodynamie	28
10.3	Pharmacocinétique	30
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	34
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	35
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	35
14	ESSAIS CLINIQUES	36
14.1	Essais cliniques par indication	36
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	48
15	MICROBIOLOGIE	49
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	49
17	MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE	50
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.....	51

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Reddy-Édoxaban (comprimés d'édoxaban) est indiqué pour :

- La prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et des événements emboliques systémiques chez les patients présentant une fibrillation auriculaire, pour qui une anticoagulation est appropriée;
- Le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) (thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [EP]) et la prévention des récives de TVP et d'EP.

1.1 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité des comprimés d'édoxaban chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Par conséquent, l'utilisation de Reddy-Édoxaban 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 atteints de fibrillation auriculaire, le traitement de la TEV et la prévention des récives de TVP et d'EP comptaient des patients âgés de 65 ans ou plus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Tableau 5](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de Reddy-Édoxaban est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Saignements actifs d'importance clinique, y compris un saignement gastro-intestinal;
- Lésions ou affections associées à un risque accru de saignements d'importance clinique, p. ex., infarctus cérébral récent (hémorragique ou ischémique), ulcère gastroduodéal évolutif ayant causé un saignement récent, trouble de l'hémostase spontané ou acquis;
- Hépatopathie associée à une coagulopathie et à un risque de saignements d'importance clinique (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Insuffisance hépatique](#));
- Traitement concomitant par tout autre anticoagulant, notamment :
 - Héparine non fractionnée (HNF), sauf à des doses administrées pour maintenir la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel,
 - Héparines de faible poids moléculaire, telles que l'énoxaparine et la daltéparine,
 - Dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux,
 - Anticoagulants oraux, tels que la warfarine, le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban, sauf lorsqu'un anticoagulant oral et Reddy-Édoxaban sont remplacés l'un par l'autre;
- Grossesse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières, Femmes enceintes](#));
- Allaitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières, Allaitement](#));
- Hypersensibilité à l'édoxaban ou à tout autre ingrédient du produit. Voir la liste complète des ingrédients dans [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Comme pour tout anticoagulant oral non antagoniste de la vitamine K, avant d'instaurer le traitement par Reddy-Édoxaban, il faut s'assurer que le patient comprend ce type de traitement et qu'il est prêt à accepter de l'observer, selon les directives.

Pour avoir une efficacité optimale, Reddy-Édoxaban doit être pris régulièrement, tel qu'il est prescrit. Toute interruption temporaire est à éviter, à moins d'une indication médicale.

Déterminer la clairance de la créatinine estimée (ClCr) chez tous les patients avant d'instaurer le traitement par Reddy-Édoxaban, et surveiller la fonction rénale pendant ce traitement, comme l'exige l'état clinique du patient. La fonction rénale doit être évaluée par la ClCr au moins une fois l'an, et surtout dans des situations où la fonction rénale est susceptible d'être compromise, p. ex., infarctus aigu du myocarde, insuffisance cardiaque en décompensation aiguë, utilisation accrue de diurétiques, déshydratation, hypovolémie, etc. Une détérioration cliniquement importante du fonctionnement rénal peut nécessiter un ajustement de la posologie de Reddy-Édoxaban ou l'arrêt du traitement (voir *Insuffisance rénale* ci-dessous).

La méthode utilisée pour estimer le fonctionnement rénal (ClCr en mL/min) pendant la mise au point clinique des comprimés d'édoxaban était la méthode Cockcroft-Gault. La formule est la suivante :

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

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire

La dose habituelle recommandée de Reddy-Édoxaban est de 60 mg une fois par jour.

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

La dose recommandée de Reddy-Édoxaban 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 individualisée après une évaluation minutieuse des bienfaits du traitement par rapport au risque de saignements. Une courte durée (au moins 3 mois) doit être basée sur des facteurs de risque transitoires (p. ex., intervention chirurgicale, trauma, immobilisation) et une longue durée, sur des facteurs de risque permanents ou sur une TEV ou une embolie pulmonaire idiopathique.

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

La posologie recommandée de Reddy-Édoxaban est de 30 mg une fois par jour chez les patients présentant au moins un des facteurs cliniques suivants :

- Insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 mL/min) ou insuffisance rénale grave (ClCr de 15 à 29 mL/min)
- Faible poids corporel (≤ 60 kg [132 lb]);
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp, à l'exception de l'amiodarone et du vérapamil.

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

Guide sommaire de la posologie	
Prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire : dose recommandée	60 mg une fois par jour
TEV : dose recommandée	60 mg une fois par jour (après un traitement initial par l'héparine)
Insuffisance rénale : modérée (ClCr de 30 à 50 mL/min) ou grave (ClCr de 15 à 29 mL/min) Faible poids corporel : ≤ 60 kg Inhibiteurs de la P-gp, à l'exception de l'amiodarone et du vérapamil	30 mg une fois par jour

Insuffisance rénale

Il existe peu de données sur les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) ou en dialyse, car ces patients étaient exclus des essais de base de phase 3. Reddy-Édoxaban n'est donc pas recommandé chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Rénal](#)).

Tableau 2 – Sommaire de la posologie en cas d'insuffisance rénale pour la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire et dans les cas de TEV

Insuffisance rénale	Clairance de la créatinine (ClCr) mL/min	Dose monoquotidienne de Reddy-Édoxaban
Insuffisance légère	> 50 à 80	60 mg
Insuffisance modérée	de 30 à 50	30 mg
Insuffisance grave	de 15 à 29	30 mg
Maladie rénale terminale ou dialyse*	< 15	Non recommandé (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE)

* L'hémodialyse ne contribue pas de façon significative à la clairance de l'édoxaban.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, la posologie recommandée de Reddy-Édoxaban est de 60 mg une fois par jour (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Les comprimés d'édoxaban n'ont pas été évalués chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Par conséquent, son utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

Reddy-Édoxaban est contre-indiqué chez les patients atteints d'hépatopathie associée à des anomalies intrinsèques de la coagulation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Patients subissant une cardioversion

Le traitement par Reddy-Édoxaban peut être instauré ou maintenu chez les patients qui pourraient devoir subir une cardioversion. Dans le cas d'une cardioversion guidée par échocardiographie transœsophagienne (ETO) chez des patients jamais traités par des anticoagulants, le traitement par Reddy-Édoxaban doit être instauré au moins 2 heures avant la cardioversion afin de garantir une anticoagulation adéquate (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie](#) et [Pharmacocinétique](#)). La cardioversion doit être pratiquée 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 obtenir confirmation que le patient a pris Reddy-Édoxaban tel qu'il lui a été prescrit. Les décisions portant sur la mise en route et la durée du traitement doivent être prises conformément aux directives établies quant au traitement anticoagulant des patients subissant une cardioversion.

Personnes âgées

En général, aucune réduction de la posologie n'est requise. Le vieillissement peut être associé à un déclin de la fonction rénale (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Remplacement d'un médicament par Reddy-Édoxaban ou l'inverse

Une anticoagulothérapie continue est importante dans la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire et dans le traitement de la TEV. Certaines situations peuvent justifier une modification de l'anticoagulothérapie.

Tableau 3 – Recommandation pour le remplacement d'un médicament par Reddy-Édoxaban ou l'inverse

De :	À : Reddy-Édoxaban
Antagoniste de la vitamine K (AVK)	Cesser le traitement par l'AVK et instaurer le traitement par Reddy-Édoxaban lorsque le rapport international normalisé (RIN) est $\leq 2,5$.
Anticoagulant par voie orale autre qu'un AVK	Cesser le traitement par l'anticoagulant par voie orale autre que l'AVK et commencer le traitement par Reddy-Édoxaban au moment prévu pour la dose suivante de l'anticoagulant autre que l'AVK (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).
Anticoagulant par voie sous-cutanée (s.-c.) :	Cesser le traitement par l'anticoagulant par voie s.-c. et commencer le traitement par Reddy-Édoxaban au moment prévu pour la dose suivante de l'anticoagulant par voie s.-c.
Héparine non fractionnée	Cesser la perfusion de l'héparine non fractionnée et commencer le traitement par Reddy-Édoxaban 4 heures plus tard.
De :	À : un autre traitement
Reddy-Édoxaban	AVK <i>par voie orale</i> : administrer une dose de Reddy-Édoxaban à 30 mg (15 mg pour les patients qui prennent une dose réduite pour au moins une des raisons suivantes : insuffisance rénale modérée ou grave [ClCr de 15 à 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, en même temps qu'une dose appropriée d'un AVK). Le RIN doit être mesuré au moins toutes les semaines et juste avant la dose quotidienne de Reddy-Édoxaban pour réduire au minimum l'effet de Reddy-Édoxaban sur les valeurs du RIN. Lorsque le RIN est stabilisé à une valeur $\geq 2,0$, le traitement par Reddy-Édoxaban doit être arrêté.
	<i>AVK par voie parentérale</i> : cesser le traitement par Reddy-Édoxaban et administrer un anticoagulant par voie parentérale et un AVK au moment prévu pour la dose suivante de Reddy-Édoxaban. Lorsque le RIN est stabilisé à une valeur $\geq 2,0$, le traitement par l'anticoagulant par voie parentérale doit être arrêté et le traitement par l'AVK doit être poursuivi.
	<i>Anticoagulants par voie orale autres qu'un AVK</i> : cesser le traitement par Reddy-Édoxaban et commencer le traitement par l'anticoagulant autre que l'AVK au moment prévu pour la dose suivante de Reddy-Édoxaban.
	<i>Anticoagulants par voie parentérale</i> : cesser le traitement par Reddy-Édoxaban et commencer le traitement par l'anticoagulant par voie parentérale au moment prévu pour la dose suivante de Reddy-Édoxaban.

4.4 Administration

Reddy-Édoxaban doit être administré un fois par jour, avec ou sans aliments (voir [9 Interactions médicament- aliment](#)).

Pour les patients qui sont incapables d'avaler les comprimés entiers, les comprimés Reddy-Édoxaban peuvent être écrasés, mélangés à de l'eau ou de la compote de pommes et administrés immédiatement par voie orale.

Les comprimés Reddy-Édoxaban peuvent être écrasés et mis en suspension dans 60 à 90 ml d'eau, puis immédiatement administrés par sonde nasogastrique (une jauge de 10 à 18 FR et d'une longueur de 120 cm ont été utilisés dans l'étude in vitro) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)). Le tube doit être rincé à l'eau après l'administration de Reddy-Édoxaban. La suspension Reddy-Édoxaban doit être administrée dans les 4 heures suivant sa préparation. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la suspension doit être remuée avant administration.

Les comprimés Reddy-Édoxaban écrasés sont stables dans l'eau et la compote de pommes pendant 4 heures au maximum.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de Reddy-Édoxaban, il doit prendre cette dose le plus tôt possible le même jour. Il ne faut jamais doubler la dose de Reddy-Édoxaban pour compenser une dose oubliée. Le patient doit reprendre le calendrier posologique normal le lendemain.

5 SURDOSAGE

Le surdosage de Reddy-Édoxaban peut entraîner une hémorragie. L'expérience des cas de surdosage est très limitée. En cas de surdosage, et selon la situation clinique, il faut interrompre le traitement par Reddy-Édoxaban ou différer la dose suivante, en tenant compte de la demi vie ($t_{1/2}$) des comprimés d'édoxaban (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 aucun agent d'inversion de l'activité anticoagulante spécifique aux comprimés d'édoxaban. Bien qu'ils n'aient pas été évalués chez des patients, les concentrés de complexe prothrombique contenant 3 ou 4 facteurs, les concentrés de complexe prothrombique activé et le facteur VIIa recombinant pourraient être pris en considération pour inverser l'effet anticoagulant de Reddy-Édoxaban.

Concentré de complexe prothrombique contenant 4 facteurs : chez des sujets en bonne santé, un concentré de complexe prothrombique contenant 4 facteurs administré à une dose de 50 UI/kg a inversé l'effet anticoagulant des comprimés d'édoxaban dans les 30 minutes suivant la fin de la perfusion.

Concentré de complexe prothrombique contenant 3 facteurs : chez des sujets en bonne santé, un concentré de complexe prothrombique contenant 3 facteurs a rétabli la production de thrombine, mais n'a pas normalisé le temps de Quick.

Dans des modèles animaux, le concentré de complexe prothrombique, le concentré de complexe prothrombique activé et le facteur VIIa recombinant ont inversé les biomarqueurs de la coagulation et les saignements.

Il est peu probable que le sulfate de protamine, la vitamine K et l'acide tranexamique puissent inverser les effets anticoagulants des comprimés d'édoxaban.

L'hémodialyse ne contribue pas de façon significative à la clairance des comprimés d'édoxaban.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1 844 764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 15 mg, à 30 mg et à 60 mg	Crospovidone, dioxyde de silice colloïdale, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, phosphate dicalcique anhydre et stéarate de magnésium.

Reddy-Édoxaban est offert sous forme de comprimés pelliculés ronds à 60 mg, à 30 mg et à 15 mg pour une administration par voie orale; les comprimés portent un code d'identification du produit en creux.

Les ingrédients inactifs sont les suivants :

Crospovidone, dioxyde de silice colloïdale, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, phosphate dicalcique anhydre et stéarate de magnésium.

Les enrobages colorés contiennent les ingrédients suivants : hydroxypropylméthylcellulose, macrogol 6000, oxyde de fer rouge (comprimés à 60 mg et à 15 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 15 mg) et talc.

Comprimé Reddy-Édoxaban à 60 mg :

Le comprimé à 60 mg est pelliculé, rouge clair ou rouge, rond et porte le code « L 3 » en creux d'un côté et est lisse de l'autre côté.

Le comprimé à 60 mg contient 80,82 mg de tosylate d'édoxaban monohydraté équivalant à 60 mg d'édoxaban.

Comprimé Reddy-Édoxaban à 30 mg :

Le comprimé à 30 mg est pelliculé, blanc ou blanc cassé, rond et porte le code « L 2 » en creux d'un côté et est lisse de l'autre côté.

Le comprimé à 30 mg contient 40,41 mg de tosylate d'édoxaban monohydraté équivalant à 30 mg d'édoxaban.

Comprimé Reddy-Édoxaban à 15 mg :

Le comprimé à 15 mg est pelliculé, brun pâle ou brun, rond et porte le code « L 1 » en creux d'un côté et est lisse de l'autre côté.

Le comprimé à 15 mg contient 20,2 mg de tosylate d'édoxaban monohydraté équivalant à 15 mg d'édoxaban.

Les comprimés Reddy-Édoxaban sont offerts dans des flacons en polyéthylène haute densité (HDPE) contenant 30, 90 et 500 comprimés, et en plaquettes alvéolées contenant 30 comprimés (10 x 3).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'INTERRUPTION PRÉMATURÉE DU TRAITEMENT PAR TOUT ANTICOAGULANT ORAL, Y COMPRIS Reddy-Édoxaban, AUGMENTE LE RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES.

Pour réduire ce risque, il faut envisager d'administrer un autre anticoagulant si le traitement par Reddy-Édoxaban est interrompu pour une raison autre qu'un saignement pathologique ou d'arrêter le traitement prescrit (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les mises en garde et précautions ci-dessous sont énumérées selon l'ordre alphabétique de la langue dans laquelle ce document a initialement été rédigé, soit l'anglais.

Saignements

Reddy-Édoxaban augmente le risque de saignements et peut causer des saignements graves et potentiellement mortels. Évaluez rapidement tout signe et tout symptôme de perte sanguine. Il faut interrompre le traitement par Reddy-Édoxaban chez les patients qui présentent un saignement actif d'importance clinique. Reddy-Édoxaban, comme d'autres anticoagulants, doit être utilisé avec prudence en cas d'augmentation, quelle qu'elle soit, du risque de saignements. Reddy-Édoxaban ne doit pas être prescrit aux patients à risque élevé de saignements (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

En présence d'un saignement grave, il faut interrompre le traitement par Reddy-Édoxaban et chercher rapidement la source du saignement.

Une surveillance clinique étroite (recherche des signes de saignements ou d'anémie) est recommandée pendant toute la durée du traitement, en particulier en présence de multiples facteurs de risque de saignements (voir le [tableau 5](#) ci-dessous).

Tableau 5 – Facteurs qui augmentent le risque d'hémorragie

Facteurs qui augmentent les concentrations plasmatiques d'édoxaban*	Insuffisance rénale grave (ClCr : de 15 à 29 mL/min) Insuffisance rénale modérée (ClCr : de 30 à 50 mL/min)
	Traitement concomitant par un inhibiteur de la P-gp à action générale
	Faible poids corporel (≤ 60 kg)
Interactions pharmacodynamiques	Traitement chronique par un 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 noradrénaline (IRSN)
Maladies et interventions comportant un risque particulier d'hémorragie	Troubles congénitaux ou acquis de la coagulation
	Thrombopénie ou altération du fonctionnement plaquettaire
	Maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive
	Saignement gastro-intestinal récent
	Hémorragie ou ischémie intracrâniennes récentes
Autre	Intervention chirurgicale cérébrale, spinale ou ophtalmique récente
	Âge > 75 ans

* Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) concernant la réduction de la dose.

Administration concomitante avec d'autres anticoagulants, des antiplaquettaires, des agents thrombolytiques et des ISRS/IRSN

L'utilisation concomitante de médicaments qui ont un effet sur l'hémostase peut accroître le risque de saignements. Ces médicaments sont, entre autres, des antiplaquettaires, tels l'acide acétylsalicylique (AAS [aspirine]), les inhibiteurs du récepteur plaquettaire P2Y₁₂, d'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 noradrénaline (IRSN), ces agents étant reconnus pour entraîner

une agrégation plaquettaire anormale, de même que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à usage chronique.

Un traitement concomitant à long terme par Reddy-Édoxaban et d'autres anticoagulants n'est donc pas recommandé en raison du risque accru de saignements. En revanche, un tel traitement concomitant de courte durée peut être nécessaire chez les patients lors du remplacement d'un médicament par Reddy-Édoxaban ou l'inverse (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'utilisation concomitante de Reddy-Édoxaban avec une héparine non fractionnée (HNF) est contre-indiquée, sauf à des doses administrées pour maintenir la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.

Dans le cadre des études cliniques portant sur les comprimés d'édoxaban, l'utilisation concomitante d'AAS à faible dose (≤ 100 mg/jour) ou d'une thiénoopyridine (clopidogrel) et d'AINS a entraîné des taux accrus de saignements d'importance clinique. Les autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, tels que le prasugrel et le ticagrélor, n'ont été étudiés avec les comprimés d'édoxaban chez aucune population de patients, et **ne sont pas** recommandés comme traitement concomitant (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Cardiovasculaire

Maladie valvulaire

L'innocuité et l'efficacité des comprimés d'édoxaban n'ont pas été étudiées chez des porteurs de valvules cardiaques prothétiques mécaniques ni chez les patients atteints d'une cardiopathie rhumatismale importante sur le plan hémodynamique, en particulier une sténose mitrale. C'est pourquoi Reddy-Édoxaban n'est pas recommandé chez ces patients. Point à noter, l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 qui visait à évaluer les comprimés d'édoxaban dans la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire, a été menée chez des patients présentant d'autres cardiopathies valvulaires (p. ex., sténose aortique, régurgitation aortique et/ou mitrale) et chez de porteurs de bioprothèses valvulaires (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Cardioversion

Le traitement par Reddy-Édoxaban peut être instauré ou maintenu chez les patients subissant une cardioversion.

Hépatique/biliaire

Insuffisance hépatique

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

Les comprimés d'édoxaban n'ont pas été évalués chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave, et ne sont donc pas recommandés. Reddy-Édoxaban doit être employé avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Aucun agent d'inversion de l'activité anticoagulante spécifique aux comprimés d'édoxaban n'est offert sur le marché.

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

Le rapport international normalisé (RIN) deviendra élevé avec un traitement par Reddy-Édoxaban, selon le moment de la mesure, mais n'est pas un paramètre valide pour évaluer l'activité anticoagulante de Reddy-Édoxaban (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Remplacement de Reddy-Édoxaban par un AVK, Considérations pour la surveillance par le RIN de l'activité de l'AVK pendant le traitement concomitant par Reddy-Édoxaban). Le RIN est étalonné et validé uniquement pour les antagonistes de la vitamine K (AVK) et ne doit être utilisé pour aucun autre anticoagulant, y compris Reddy-Édoxaban.

Bien qu'il ne soit pas nécessaire de surveiller l'effet anticoagulant de Reddy-Édoxaban dans la pratique clinique courante, dans certaines situations rares telles qu'un surdosage, un saignement aigu, une intervention chirurgicale urgente, des soupçons de non-observance ou d'autres circonstances inhabituelles, il peut être opportun de l'évaluer. 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).

Patients présentant un syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux directs (AOD), y compris l'édoxaban, sont **déconseillés** 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, anticardiolipine et anti- β 2-glycoprotéine I), un traitement par un AOD pourrait être associé à une fréquence accrue d'événements thrombotiques récurrents comparativement au traitement par un antagoniste de la vitamine K.

Considérations périopératoires/liées à une intervention

Comme avec tout anticoagulant, les patients sous Reddy-Édoxaban qui subissent une intervention chirurgicale ou des interventions effractives courent un risque accru de saignements. Dans de tels cas, l'administration de Reddy-Édoxaban devrait être interrompue temporairement.

Phase préopératoire

Si une intervention effractive ou chirurgicale s'impose, le traitement par Reddy-Édoxaban doit être arrêté au moins 24 heures auparavant, si possible, en raison du risque accru de saignements, et selon le

jugement clinique du médecin. Si l'intervention ne peut être reportée, le risque accru de saignements doit être évalué en regard de l'urgence de l'intervention. Bien que les données soient limitées pour les patients qui courent un risque accru de saignements ou qui subissent une intervention chirurgicale majeure exigeant une hémostase complète, l'arrêt du traitement par Reddy-Édoxaban au moins 48 heures avant l'intervention est à envisager, selon la situation clinique. Le traitement par Reddy-Édoxaban doit être repris après l'intervention ou la chirurgie dès la confirmation que l'hémostase est adéquate.

Anesthésie rachidienne/épidurale et ponction lombaire périopératoires

Si une anesthésie neuraxiale (épidurale/rachidienne) ou une ponction lombaire est effectuée chez des patients qui reçoivent un traitement antithrombotique visant à prévenir les complications thromboemboliques, il existe un risque de formation d'un hématome épidural ou rachidien qui pourrait entraîner des lésions neurologiques à long terme ou une paralysie permanente.

L'utilisation de cathéters à demeure ou l'emploi concomitant de médicaments qui perturbent l'hémostase rendent un tel risque encore plus grand. Par conséquent, les cathéters épiduraux ou intrathécaux à demeure doivent être retirés au moins 5 heures avant la première dose de Reddy-Édoxaban. Des ponctions épidurales ou rachidiennes répétées ou traumatiques augmentent également le risque. Si une ponction traumatique survient, l'administration de Reddy-Édoxaban doit être différée de 24 heures.

Chez les patients ayant subi une ponction épidurale et recevant Reddy-Édoxaban, il faut surveiller fréquemment l'apparition de signes et symptômes d'une atteinte neurologique (p. ex., engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement intestinal ou vésical). Des déficits neurologiques, le cas échéant, commandent un diagnostic et un traitement d'urgence.

Les médecins doivent soupeser les bienfaits potentiels et les risques avant d'effectuer une intervention neuraxiale chez les patients qui sont ou seront sous anticoagulothérapie aux fins de thromboprophylaxie, et ne doivent utiliser Reddy-Édoxaban que si les bienfaits l'emportent clairement sur les risques. Un cathéter épidural ne doit pas être retiré moins de 24 heures après la dernière administration de Reddy-Édoxaban.

Phase post-interventionnelle

Le traitement par Reddy-Édoxaban doit être repris après l'intervention chirurgicale ou une autre intervention efficace dès que l'hémostase est adéquate et que l'état clinique le permet, en vue d'éviter toute augmentation inutile du risque de thrombose.

Chirurgie orthopédique

Reddy-Édoxaban 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 des comprimés d'édoxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

Pulmonaire

Reddy-Édoxaban n'est pas recommandé comme traitement de rechange à l'héparine non fractionnée chez les patients souffrant d'une embolie pulmonaire qui sont dans un état hémodynamique instable ou

qui sont traités par thrombolyse ou par embolectomie pulmonaire, car l'innocuité et l'efficacité des comprimés d'édoxaban n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

Rénal

Insuffisance rénale

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

Les données sont limitées pour les patients atteints d'une maladie rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) ou en dialyse, car ces patients ont été exclus des essais cliniques de base de phase III. Reddy-Édoxaban n'est donc pas recommandé chez ces patients. Le traitement par Reddy-Édoxaban doit être arrêté si une insuffisance rénale aiguë survient chez un patient qui le reçoit (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Néphropathie aux anticoagulants

Des cas de néphropathie aux anticoagulants sous la forme de lésions rénales aiguës ont été signalés après la commercialisation de l'édoxaban. Une surveillance étroite, y compris une évaluation de la fonction rénale, est conseillée chez les patients présentant une anticoagulation excessive, une fonction rénale altérée et une hématurie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données sur l'utilisation des comprimés d'édoxaban chez les femmes enceintes. À la lumière des données recueillies chez les animaux, l'utilisation de comprimés d'édoxaban est contre-indiquée tout au long de la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE - Toxicité nuisant à la reproduction et lactation](#)).

Si Reddy-Édoxaban est utilisé chez des femmes fertiles, toute grossesse doit être évitée.

L'innocuité et l'efficacité des comprimés d'édoxaban au cours du travail et de l'accouchement n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études cliniques. Le risque d'hémorragie pendant la grossesse ou un accouchement d'urgence est accru dans les cas d'utilisation d'un anticoagulant dont l'effet n'est pas facilement réversible.

Des études sur la toxicité chez les animaux portant sur la reproduction et le développement ont montré des effets toxiques chez la mère et chez l'embryon ou le fœtus lorsque Reddy-Édoxaban a été administré à des doses élevées chez les rats et les lapins. Le rendement reproducteur n'a pas été altéré chez les rats et les lapins (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. Dans le cadre d'une étude non clinique, l'édoxaban est passé dans le lait maternel chez les rates. Reddy-

Édoxaban ne doit être administré qu'une fois l'allaitement arrêté (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE - Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

On ne sait pas si l'édoxaban ou ses métabolites passent dans le lait maternel chez les humains. Cependant, comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel chez les humains, il faut user de prudence et décider de cesser l'allaitement ou le traitement par Reddy-Édoxaban, selon l'importance du traitement pour la mère.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité des comprimés d'édoxaban chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Par conséquent, l'utilisation de Reddy-Édoxaban n'est pas recommandée chez ces patients.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

En général, aucune modification de la posologie n'est requise 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

Dans le cadre de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, une étude de base, à double insu et à répartition aléatoire, 21 026 sujets atteints d'une fibrillation auriculaire attestée ont reçu au moins 1 dose d'édoxaban en comprimé à 60 mg (n = 7012), d'édoxaban en comprimé à 30 mg (n = 7002) ou de warfarine (n = 7012). La durée de l'exposition aux comprimés d'édoxaban était d'au moins 360 jours pour 11 479 sujets et d'au moins 720 jours pour 10 075 sujets. L'exposition médiane au médicament de l'étude dans les groupes de traitement comprimés d'édoxaban et warfarine était de 2,5 ans.

Dans le cadre de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, 2256 sujets (32,2 %) traités par des comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) ont présenté des effets indésirables. Des effets indésirables qui n'étaient pas des critères d'évaluation ont entraîné l'abandon du médicament de l'étude chez 11,2 % et 11,0 % des sujets dans le groupe comprimés d'édoxaban à 60 mg et dans le groupe warfarine, respectivement.

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

Dans le cadre de l'étude HOKUSAI-VTE, une étude de base, à double insu, à répartition aléatoire, des sujets atteints d'une TVP aiguë symptomatique touchant la veine poplitée, fémorale ou iliaque, ou d'une EP nécessitant une anticoagulothérapie, ont reçu un traitement par des comprimés d'édoxaban (n = 4118) ou par la warfarine (n = 4122) après un traitement initial à base d'héparine pendant au moins 5 jours. Ces 8240 sujets ont formé la population de l'analyse de l'innocuité. Le temps médian du traitement était de 8,8 mois dans les 2 groupes. La durée de l'exposition aux comprimés d'édoxaban était ≤ 6 mois pour 1561 sujets (37,9 %), > 6 mois pour 2557 sujets (62,1 %) et de 12 mois pour 1661 sujets (40,3 %).

Dans le cadre de l'étude HOKUSAI-VTE, 1249 sujets (30,3 %) traités par des comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) ont présenté des effets indésirables. La fréquence des effets indésirables qui n'étaient pas des critères d'évaluation, mais qui ont entraîné l'abandon définitif du médicament de l'étude était de 5,7 % chez les sujets du groupe comprimés d'édoxaban et de 5,4 % chez les sujets du groupe warfarine.

Saignements chez les patients atteints d'une TEV durant l'étude HOKUSAI-VTE Cancer

L'étude HOKUSAI-VTE Cancer, une étude de non-infériorité ouverte à répartition aléatoire, visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban administré à raison de 60 mg une fois par jour après un traitement d'au moins 5 jours par une héparine de faible poids moléculaire (HFPM) comparativement à celles de la daltéparine (200 UI les jours 1 à 30; 150 UI/kg du jour 31 à la fin du traitement) chez 1050 patients souffrant d'un cancer de stade 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 jours (plage : 2 à 423). Les saignements graves survenus en cours de traitement ou dans les trois jours suivant l'arrêt du traitement constituaient le critère d'évaluation de l'innocuité. L'incidence des saignements graves a été plus élevée dans le groupe traité par des comprimés d'édoxaban que dans celui traité par la daltéparine (RRI : [IC à 95 %] : 2,00 [1,09-3,66]).

Tableau 6 – Analyse des saignements attestés, série d'analyses de l'innocuité au cours de la période de traitement de l'étude

_Édoxaban (N = 522)	Daltéparine (N = 524)	RRI (IC à 95 %)	Valeur p	
Saignement grave, n (%)	32 (6,1)	16 (3,1)	2,00 (1,089-3,657)	0,0254
Saignement grave + NGIC, n (%)	91 (17,4)	59 (11,3)	1,55 (1,113-2,151)	0,0094
Saignement NGIC, n (%)	70 (13,4)	48 (9,2)	1,45 (1,002-2,099)	0,0488
Saignement nuisant à la qualité de vie, n (%)	56 (10,7)	60 (11,5)	0,91 (0,636-1,311)	0,6219
Tout saignement confirmé, n (%)	137 (26,2)	104 (19,8)	1,31 (1,018-1,696)	0,0361

Abréviations : RRI = rapport des risques instantanés; IC = intervalle de confiance; NGIC = non grave d'importance Clinique

Remarque : Le RRI, l'IC bilatéral et la valeur 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, soit le risque de saignement dichotomisé et le facteur d'ajustement de la dose dichotomisé.

Dans la population de patients qui étaient atteints d'un cancer digestif au moment de la répartition aléatoire, des saignements graves sont survenus chez 13,2 % (18/136) et 2,4 % (3/125) des patients prenant des comprimés d'édoxaban et ceux prenant de la daltéparine, respectivement. Dans la population qui n'était pas atteinte d'un tel cancer au moment de la répartition aléatoire, des saignements graves sont survenus chez 3,6 % (14/386) et 3,3 % (13/399) des patients sous comprimés d'édoxaban et sous daltéparine, respectivement.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Saignements

Les effets indésirables les plus importants rapportés avec les comprimés d'édoxaban étaient liés aux saignements. Des saignements de tout degré de gravité sont survenus à un taux de 14,2 % et de 21,7 % par année chez les sujets atteints de fibrillation auriculaire traités par des comprimés d'édoxaban dans le cadre de l'étude ENGAGE AFTIMI 48 et de l'étude HOKUSAI-VTE, respectivement. Les saignements pouvaient survenir dans n'importe quelle région corporelle et pouvaient être graves, menacer le pronostic vital ou même être mortels (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des complications connues et secondaires aux saignements graves, comme des lésions rénales aiguës causées par une hypoperfusion, ont été reportées.

Au cours des deux études, les effets indésirables liés aux saignements les plus courants dans le groupe prenant des comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) ont été l'hémorragie des tissus mous cutanés ($\leq 5,9$ %) et l'épistaxis ($\leq 4,7$ %) et, pour l'étude HOKUSAI-VTE seulement, l'hémorragie vaginale (9,0 %).

Comme les populations de patients traités par des comprimés d'édoxaban en raison de différentes indications ne sont pas interchangeables, des descriptions sommaires des saignements graves et de tous les saignements sont présentées ci-dessous par indication et par étude de base.

Étude ENGAGE AF-TIMI 48

Tableau 7 – Saignements attestés chez les patients de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire

	Comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) (N = 7012)	Warfarine (N = 7012)	Comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) vs warfarine	
Catégorie de saignement – Premier événement	n (%/année) ^a	n (%/année) ^a	RRI (IC à 95 %)	Valeur p
Grave^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-intestinal	232 (1,51)	190 (1,23)	1,23 (1,019-1,496)	0,0311
Mortel	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
NGIC^d	1214 (8,67)	1396 (10,15)	0,86 (0,795-0,927)	0,0001
Tout saignement confirmé^e	1865 (14,15)	2114 (16,40)	0,87 (0,816-0,924)	< 0,0001

Abréviations : HIC = hémorragie intracrânienne; IC = intervalle de confiance; NGIC = non grave d'importance clinique; RRI = rapport des risques instantanés par rapport à la warfarine.

Remarque: les saignements attestés incluent les événements survenus en cours de traitement ou dans les 3 jours suivant l'arrêt du traitement de l'étude.

Un sujet peut être inclus dans plusieurs sous-catégories s'il a présenté un événement dans ces catégories. Le premier événement dans chaque catégorie a été inclus dans l'analyse.

^a Le taux d'événements (%/année) représente le nombre d'événements/années-sujets d'exposition.

^b Un saignement grave (le critère principal d'évaluation de l'innocuité de cette étude) était défini comme un saignement manifeste sur le plan clinique qui répondait à l'un des critères suivants : saignement mortel; saignement symptomatique dans une région critique, tel un saignement rétropéritonéal, intracrânien, intraoculaire, intrarachidien, intra-articulaire, péricardique ou intramusculaire accompagné d'un syndrome des loges; un saignement manifeste sur le plan clinique ayant causé une baisse du taux d'hémoglobine d'au moins 2,0 g/dl (ou une baisse de l'hématocrite d'au moins 6,0 % en l'absence de données relatives à l'hémoglobine), après ajustement en fonction des transfusions (1 unité de transfusion = baisse de l'hémoglobine de 1,0 g/dl).

^c HIC comprend l'AVC hémorragique primitif, l'hémorragie sous-arachnoïdienne, l'hémorragie épidurale ou sous- durale et l'AVC ischémique accompagné d'une conversion hémorragique grave.

^d Les saignements NGIC étaient définis comme des saignements manifestes nécessitant des soins médicaux, y compris ceux qui ont peut-être entraîné des mesures diagnostiques ou thérapeutiques.

^e Tout saignement confirmé comprend les saignements définis par le comité de révision comme manifestes sur le plan clinique.

Les saignements graves les plus fréquents ont été les saignements gastro-intestinaux, puis intracrâniens et intraoculaires. Il y a eu plus de saignements gastro-intestinaux graves dans le groupe comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) que dans le groupe warfarine (1,5 % et 1,2 % par année, respectivement).

Des événements liés à l'anémie sont survenus chez une plus forte proportion de patients prenant des comprimés d'édoxaban : 8,2 % (578/7012) des patients recevant la dose de 60 mg (dose réduite de 30 mg) contre 5,6 % (396/7012) des patients traités par la warfarine. Dans le même ordre d'idées, les cas d'anémie et d'événements liés à l'anémie jugés sérieux ou graves ont été plus nombreux dans le groupe comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) (1,4 %) que dans le groupe warfarine (0,7 %). Le tube digestif était en cause dans la majorité des saignements qui se sont produits chez des patients traités par des comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) ayant connu une anémie sérieuse ou grave ou un événement sérieux ou grave lié à celle-ci. Plusieurs facteurs de risque ont l'effet connu d'accroître le risque de saignement susceptible d'entraîner 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 des sujets qui ont cessé le traitement par le médicament de l'étude en raison d'un saignement rapporté par le chercheur a été de 3,9 % et de 4,1 %, respectivement, dans les groupes comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) et warfarine.

Tableau 8 – Saignements attestés chez les patients atteints d’une TEV – Étude HOKUSAI-VTE

Saignement attesté	Comprimés d’édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) N = 4118	Warfarine N = 4122	Comprimés d’édoxaban vs warfarine	
			RRI (IC à 95 %)	Valeur p
Saignement grave/NGIC, 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-intestinal, n (%)	98 (2,4)	94 (2,3)	-	-
Saignement grave, 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-intestinal, n (%)	27 (0,7)	18 (0,4)	-	-
Tout saignement, 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 le groupe de l’analyse; n = nombre de sujets répondant au critère de l’événement; NGIC = non grave d’importance clinique; RRI = rapport des risques instantanés par rapport à la warfarine.

Remarque: les saignements attestés incluent les événements survenus en cours de traitement ou dans les 3 jours suivant l’arrêt du traitement de l’étude.

^a Le RRI et l’IC bilatéral sont fondés sur le modèle de régression des risques proportionnels de Cox, notamment le traitement et les facteurs de stratification suivants comme covariables : diagnostic lors de la consultation (EP accompagnée ou non d’une TVP, TVP seulement), facteurs de risque au début (facteurs temporaires, tous les autres) et nécessité d’une dose de comprimé d’édoxaban à 30 mg/d’une dose du placebo de comprimés d’édoxaban lors de la répartition aléatoire (oui, non), valeur $p_{\alpha} = 0,01$ (test bilatéral).

^b Un saignement grave était défini comme un saignement manifeste sur le plan clinique répondant à l’un des critères suivants : saignement associé à une baisse du taux d’hémoglobine d’au moins 2,0 g/dl, ou nécessitant la transfusion d’au moins 2 unités de globules rouges concentrés ou de sang total; 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 des sujets qui ont cessé le traitement par le médicament de l’étude en raison d’un saignement rapporté par le chercheur était de 1,4 % dans les 2 groupes.

Effets indésirables les plus fréquents du médicament

Les effets indésirables autres que des saignements qui sont survenus le plus souvent au cours du traitement chez les patients de l’étude ENGAGE AF-TIMI 48 recevant l’édoxaban en comprimés à 60 mg (dose réduite à 30 mg) et la warfarine ont été une éruption cutanée (4,2 % et 4,1 %, respectivement) et des résultats anormaux dans les tests du fonctionnement hépatique (4,8 % et 4,6 %, respectivement). Les données sont présentées ci-dessous dans le Tableau 9.

Tableau 9 – Effets indésirables fréquents observés chez ≥ 1 % des patients traités par édoxaban dans le cadre de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48

	Comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 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 cutanés et des tissus sous-cutanés		
Hémorragie des tissus mous cutanés	577 (3,8)	947 (6,6)
Troubles rénaux et urinaires		
Hématurie macroscopique/d'origine urétrale	293 (1,9)	255 (1,7)
Troubles sanguins et lymphatiques		
Anémie	368 (5,2)	242 (3,5)
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	295 (4,2)	289 (4,1)
Examens		
Résultats anormaux dans les tests du fonctionnement hépatique	337 (4,8)	326 (4,6)

^a Sommaire des saignements attestés par appareil/organe (%/année).

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

Tableau 10 – Effets indésirables fréquents observés chez ≥ 1 % des patients traités par des comprimés d'édoxaban dans le cadre de l'étude HOKUSAI-VTE

	Comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 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)
Troubles généraux		
Hémorragie au point d'une ponction	56 (1,4)	99 (2,4)
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés		
Hémorragie des tissus mous cutanés	245 (5,9)	414 (10,0)
Éruption cutanée	147 (3,6)	151 (3,7)

Tableau 10 – Effets indésirables fréquents observés chez ≥ 1 % des patients traités par Reddy-Édoxaban dans le cadre de l'étude HOKUSAI-VTE

	Comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) N = 4118 n (%)^a	Warfarine N = 4122 n (%)^a
Troubles rénaux et urinaires		
Hématurie macroscopique/d'origine urétrale	91 (2,2)	117 (2,8)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Hémorragie vaginale	158 (9,0)	126 (7,1)
Troubles sanguins et lymphatiques		
Anémie	72 (1,7)	55 (1,3)
Examens		
Résultats anormaux dans les tests du fonctionnement hépatique	322 (7,8)	322 (7,8)

^a Sommaire des saignements attestés par appareil/organe (%). Pour la catégorie spécifique à un sexe (hémorragie vaginale), le taux de l'événement est fondé sur le nombre de sujets de ce sexe.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

ENGAGE AF-TIMI 48

Troubles cardiovasculaires : hémorragie péricardique

Troubles oculaires : hémorragie intraoculaire

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

Troubles généraux : hémorragie au point d'une ponction

Lésions, intoxications et complications liées à une intervention : hémorragie au champ opératoire

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : hémorragie intramusculaire (pas de syndrome des loges), hémorragie intra-articulaire

Troubles du système reproducteur et des seins : hémorragie vaginale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hémoptysie, pneumopathie interstitielle

Troubles vasculaires : autres hémorragies (notamment sous-conjonctivale, auriculaire [otorragie], pleurale)

HOKUSAI-VTE

Troubles cardiovasculaires : hémorragie péricardique

Troubles oculaires : hémorragie conjonctivale/sclérale, hémorragie intraoculaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hémoptysie

Lésions, intoxications et complications liées à une intervention : hémorragie sous durale, hémorragie liée à l'intervention

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : hémorragie intramusculaire (pas de syndrome des loges), hémorragie intra-articulaire

Troubles vasculaires : autres hémorragies (notamment hémorragie au champ opératoire, hémorragie pleurale)

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été relevés durant l'utilisation de l'édoxaban après son homologation. Il n'est pas possible d'estimer la fréquence des manifestations rapportées après la

commercialisation du produit. Les effets indésirables énumérés ci-dessous tiennent compte de tous ceux qui ont été rapportés par les différents mécanismes de signalement.

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale

Troubles sanguins et lymphatiques : thrombopénie

Troubles du système immunitaire : angio-œdème, œdème allergique, hypersensibilité, urticaire

Troubles du système nerveux : étourdissement, maux de tête

Troubles rénaux et urinaires : néphropathie aux anticoagulants

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation de Reddy-Édoxaban est contre-indiquée en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, y compris

- héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses utilisées pour maintenir un catheter central veineux ou artériel perméable,
- héparines de faible poids moléculaire (HFPM), telles que l'énoxaparine et la daltéparine, ○ les dérivés de l'héparine, comme le fondaparinux, et
- anticoagulants oraux, tels que warfarine, dabigatran, apixaban, rivaroxaban sauf en cas de remplacement d'un médicament par Reddy-Édoxaban ou l'inverse.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

D'après des études *in vitro*, l'édoxaban est un substrat du transporteur de la glycoprotéine p (P-gp); sa concentration plasmatique peut donc s'accroître en présence d'inhibiteurs de la P-gp tels que la cyclosporine, la dronédarone, l'érythromycine le kétoconazole ou la quinidine (voir le [Tableau 11](#)). L'édoxaban n'inhibe pas les principales isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) et n'induit pas la CYP1A2, la CYP3A4 ni le transporteur P-gp (MDR1). Les données des études *in vitro* indiquent aussi que l'édoxaban n'inhibe pas les transporteurs suivants à des concentrations importantes sur le plan clinique : la P-gp, les transporteurs d'anions organiques OAT1 et OAT3; les transporteurs de cations organiques OCT1 et OCT2; et les polypeptides transporteurs d'ions organiques OATP1B1 et OATP1B3.

9.3 Interactions médicament-comportement

Reddy-Édoxaban n'a que peu d'effet, sinon aucun, sur la capacité de conduire et d'utiliser de la machinerie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 11 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<i>Inhibiteurs/substrats de la P-gp</i>			
Cyclosporine	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de cyclosporine à 500 mg et d'une dose unique d'édoxaban en comprimé à 60 mg a entraîné des augmentations de 73 % et de 74 % de la SSC et de la C _{max} de l'édoxaban, respectivement.	L'utilisation concomitante de Reddy-Édoxaban avec ce médicament nécessite une réduction de la posologie de Reddy-Édoxaban à 30 mg une fois par jour.
Dronédarone	EC	L'administration de dronédarone à raison de 400 mg deux fois par jour pendant 7 jours avec une dose unique concomitante d'édoxaban en comprimé à 60 mg le jour 5 a entraîné des augmentations de 85 % et de 46 % de la SSC et de la C _{max} de l'édoxaban, respectivement.	L'utilisation concomitante de Reddy-Édoxaban avec ce médicament nécessite une réduction de la posologie de Reddy-Édoxaban à 30 mg une fois par jour.
Érythromycine	EC	L'administration d'érythromycine (par voie générale) à raison de 500 mg quatre fois par jour pendant 8 jours avec une dose unique concomitante d'édoxaban en comprimé à 60 mg le jour 7 a entraîné des augmentations de 85 % et de 68 % de la SSC et de la C _{max} de l'édoxaban, respectivement.	L'utilisation concomitante de Reddy-Édoxaban avec ce médicament nécessite une réduction de la posologie de Reddy-Édoxaban à 30 mg une fois par jour.
Kétoconazole	EC	L'administration de kétoconazole (par voie générale) à raison de 400 mg une fois par jour pendant 7 jours avec une dose unique concomitante d'édoxaban en comprimé à 60 mg le jour 4 a entraîné des augmentations de 87 % et de 89 % de la SSC et de la C _{max} de l'édoxaban, respectivement.	L'utilisation concomitante de Reddy-Édoxaban avec ce médicament nécessite une réduction de la posologie de Reddy-Édoxaban à 30 mg une fois par jour.
Quinidine	EC	L'administration de quinidine à raison de 300 mg une fois par jour aux jours 1 et 4 et trois fois par jour aux jours 2 et 3 avec une dose unique concomitante d'édoxaban en comprimé à 60 mg au jour 3 a entraîné des augmentations de 77 % de la SSC de l'édoxaban sur une période de 24 heures et de 85 % de sa	L'utilisation concomitante de Reddy-Édoxaban avec ce médicament nécessite une réduction de la posologie de Reddy-Édoxaban à 30 mg une fois par jour.

		C_{max} Les comprimés d'édoxaban n'ont eu aucun effet sur la C_{max} et la SSC de la quinidine.	
Vérapamil	EC	L'administration de vérapamil à raison de 240 mg une fois par jour pendant 11 jours avec une dose unique concomitante d'édoxaban en comprimé à 60 mg le jour 10 a entraîné une augmentation d'environ 50 % de la SSC et de la C_{max} de l'édoxaban. Les comprimés d'édoxaban ont réduit de 14 % et de 16 % la C_{max} et la SSC, respectivement, du vérapamil administré de façon concomitante.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Utiliser avec prudence, en tenant compte des caractéristiques de chaque patient.
Amiodarone	EC	L'administration d'amiodarone à raison de 400 mg une fois par jour pendant 4 jours avec une dose unique de Reddy-Édoxaban à 60 mg au jour 4 a entraîné des augmentations d'environ 40 % et 66 % de la SSC et de la C_{max} de Reddy-Édoxaban, respectivement. L'amiodarone n'a pas atteint l'état d'équilibre dans le cadre de cette étude.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Utiliser avec prudence, en tenant compte des caractéristiques de chaque patient.
Clarithromycine	Documentation	L'administration de clarithromycine à raison de 500 mg deux fois par jour pendant 10 jours avec une dose unique concomitante d'édoxaban en comprimé à 60 mg au jour 9 a entraîné des augmentations d'environ 53 % et 27 %, respectivement, de la SSC et de la C_{max} de l'édoxaban.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Utiliser avec prudence, en tenant compte des caractéristiques de chaque patient.
<i>Inducteurs de la CYP3A4 et de la P-gp</i>			
Rifampicine	EC	L'administration de rifampicine à raison de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours avec une dose unique d'édoxaban en comprimé à 60 mg au jour 7 a entraîné une réduction de 34 % de la SSC de l'édoxaban, mais n'a eu aucun effet apparent sur la C_{max} .	L'emploi en concomitance avec de puissants inducteurs de la CYP3A4 et de la P-gp (p. ex., phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) est en général à éviter, car l'efficacité de Reddy-Édoxaban pourrait être diminuée.
<i>Substrats de la P-gp</i>			
Digoxine	EC	L'administration concomitante de multiples doses quotidiennes de digoxine à 0,25 mg et d'édoxaban en comprimé à 60 mg une fois par jour les jours 8 à 14 a	Aucune modification de la posologie n'est nécessaire lorsque Reddy-Édoxaban est administré avec la digoxine.

		entraîné une augmentation de 17 % de la C_{max} de l'édoxaban, mais n'a eu aucun effet significatif sur la SSC et sur la clairance rénale à l'état d'équilibre. L'administration de comprimés d'édoxaban a entraîné une augmentation de 28 % de la C_{max} de la digoxine administrée de façon concomitante; cependant, la SSC n'a pas été modifiée.	
Inhibiteurs et inducteurs de la CYP3A4	EC	Moins de 10 % d'une dose de comprimé d'édoxaban administrée par voie orale est biotransformée par la CYP3A4 chez les sujets dont le fonctionnement rénal est normal. Par conséquent, aucune interaction n'est prévue avec les inhibiteurs ou les inducteurs de la CYP3A4.	Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs ou des inducteurs de la CYP.
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)</i>			
Ésoméprazole	EC	L'administration d'ésoméprazole à raison de 40 mg une fois par jour pendant 5 jours avec une dose unique concomitante d'édoxaban en comprimé à 60 mg le jour 5 n'a eu aucun effet sur la SSC de l'édoxaban, mais a entraîné une réduction d'environ 33 % de la C_{max} .	Aucune modification de la posologie n'est nécessaire lorsque Reddy-Édoxaban est administré avec l'ésoméprazole.
<i>Anticoagulants</i>	EC, T	Une dose unique de 1 mg/kg d'énoxaparine administrée par voie sous-cutanée n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique d'une dose unique d'édoxaban en comprimé à 60 mg administrée par voie orale de façon concomitante ou à intervalle de 12 heures entre les doses.	L'administration concomitante de Reddy-Édoxaban avec d'autres anticoagulants est contre-indiquée en raison du risque accru de saignements (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
<i>Inhibiteurs plaquettaires</i>			
Acide acétylsalicylique (AAS)	EC	L'administration concomitante d'AAS (100 mg ou 325 mg) et de comprimés d'édoxaban a prolongé le temps de saignement comparativement à chacun des médicaments administrés seuls. L'administration concomitante d'une dose élevée d'AAS (325 mg) a entraîné des augmentations de 35 % et de 32 % de la C_{max} et de la SSC de l'édoxaban à l'état d'équilibre, respectivement. Dans	Reddy-Édoxaban peut être administré de façon concomitante avec l'AAS à faible dose (≤ 100 mg/jour). Évaluer le risque de saignements avant l'administration concomitante, et utiliser l'association avec prudence si elle est jugée nécessaire.

		le cadre des études cliniques, l'utilisation concomitante d'AAS (à faible dose ≤ 100 mg/jour) était permise et a entraîné une augmentation des saignements d'importance clinique, mais le risque de saignements était plus faible avec les comprimés d'édoxaban comparativement à la warfarine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	
Thiénopyridines (p. ex., clopidogrel)	EC	Au cours de l'essai ENGAGE AF-TIMI 48, l'expérience concernant l'utilisation de comprimés d'édoxaban avec une bithérapie antiplaquettaire ou des agents fibrinolytiques a été très limitée.	L'utilisation concomitante de médicaments qui ont un effet sur l'hémostase peut accroître le risque de saignements. Elle doit se faire avec prudence, si elle est jugée nécessaire.
AINS			
Naproxène	EC	L'administration concomitante de naproxène et de comprimés d'édoxaban a prolongé le temps de saignement comparativement à chacun des médicaments administrés seuls. Le naproxène n'a eu aucun effet sur la C_{max} et la SSC de l'édoxaban. Dans le cadre des études cliniques, l'administration concomitante d'AINS a entraîné une augmentation des saignements d'importance clinique.	L'utilisation chronique d'AINS avec Reddy-Édoxaban n'est pas recommandée. Une utilisation à court terme doit se faire avec prudence, si elle est jugée nécessaire.
Autres médicaments			
Atorvastatine	EC	L'administration d'atorvastatine à raison de 80 mg une fois par jour pendant 8 jours avec une dose unique concomitante d'édoxaban en comprimé à 60 mg au jour 7 a réduit de 15 % la C_{max} ou la SSC de l'édoxaban.	Utiliser avec prudence, en tenant compte des caractéristiques de chaque patient.
Inhibiteurs de la protéase du VIH, p. ex., darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	T	Aucune étude d'interaction médicament- médicament n'a porté sur les inhibiteurs de la protéase du VIH en association avec l'édoxaban. Les inhibiteurs de la protéase du VIH peuvent inhiber la P-gp (en plus de la CYP3A) et potentiellement accroître de 1,5 à 2 fois l'exposition à l'édoxaban.	Utiliser avec prudence, s'ils sont jugés nécessaires.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine	EC, T	Tout comme c'est le cas avec d'autres anticoagulants, il est possible que l'administration concomitante de comprimés d'édoxaban et d'un ISRS ou	Utiliser avec prudence, s'ils sont jugés nécessaires (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

(ISRS)/ inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)		d'un IRSN expose le patient à un risque accru de saignements, ces agents étant reconnus pour entraîner une agrégation plaquettaire anormale.	
--	--	--	--

É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique.

9.5 Interactions médicament-aliment

Reddy-Édoxaban peut être pris avec ou sans nourriture.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions médicament-produit à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les effets du médicament sur les tests de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'édoxaban est un inhibiteur hautement sélectif, direct et réversible du FXa, la sérine protéase située dans la voie commune finale de la cascade de la coagulation. L'édoxaban inhibe l'activité du FXa libre et de la prothrombinase. L'inhibition du FXa dans la cascade de la coagulation entraîne une réduction de la production de thrombine, une prolongation du temps de coagulation et une diminution du risque de formation, provoquée ou non, d'un thrombus.

10.2 Pharmacodynamie

Le début des effets pharmacodynamiques des comprimés d'édoxaban est rapide, soit en 1 à 2 heures, ce qui correspond à l'exposition maximale (C_{max}) à l'édoxaban. Les effets pharmacodynamiques mesurés par le dosage de l'activité anti FXa sont prévisibles et en corrélation avec la dose et la concentration d'édoxaban. L'inhibition du FXa par les comprimés d'édoxaban entraîne aussi un prolongement du temps de coagulation dans des tests tels que le temps de Quick et le temps de céphaline activée (TCA). Cependant, les modifications observées dans les résultats de ces tests de coagulation à la dose thérapeutique escomptée sont faibles et sujettes à un degré élevé de variabilité, et elles n'ont aucune utilité pour la surveillance de l'effet anticoagulant des comprimés d'édoxaban.

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

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%]				
Pleine dose 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-Fxa minimale^c (UI/mL)	Activité anti Fxa maximale^d (UI/mL)
Médiane [2.5-97.5%]				
Pleine dose 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 Étude ENGAGE-AF : activité anti-Xa minimale de l'édoxaban évaluée le jour 29, avant l'administration de la dose.

^b Étude ENGAGE-AF : activité anti-Xa maximale de l'édoxaban le jour 29, après l'administration de la dose.

^c Étude HOKUSAI-VTE : activité anti-Xa minimale de l'édoxaban évaluée pendant 3 mois, avant l'administration de la dose.

^d Étude HOKUSAI-VTE : activité anti-Xa maximale de l'édoxaban évaluée pendant 3 mois, après l'administration de la dose.

Effets sur les marqueurs de la coagulation lors du remplacement du rivaroxaban, du dabigatran et de l'apixaban par les comprimés d'édoxaban

Dans le cadre des études de pharmacologie clinique, des sujets en bonne santé ont reçu le rivaroxaban à raison de 20 mg une fois par jour, le dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour ou l'apixaban à raison de 5 mg deux fois par jour, puis une dose unique d'édoxaban en comprimé à 60 mg au jour 4. À la suite du passage aux comprimés d'édoxaban au jour 4, les effets sur le temps de Quick, le TCA et l'activité anti-FXa (dans les cas du rivaroxaban et de l'apixaban) ont été comparables aux effets observés lorsque les comprimés d'édoxaban étaient administrés seuls pendant 4 jours. Après le remplacement du dabigatran par l'édoxaban, les valeurs du TCA étaient comparables à celles observées lors de l'administration du dabigatran. Selon ces données, la première dose de Reddy-Édoxaban 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 de la CYP2C9 connues pour modifier la sensibilité à la warfarine n'ont eu aucun effet sur les saignements chez les patients traités par des comprimés d'édoxaban.

Effets sur les marqueurs de la coagulation lors du remplacement de la warfarine par des comprimés d'édoxaban

Au cours d'une étude à double insu, lorsqu'une dose unique de 60 mg d'édoxaban a été administrée 24 heures après la dernière dose de warfarine, le RIN moyen est passé de 2,25 (évaluation de 24 heures) à des valeurs maximales d'environ 3,7. Le RIN moyen a ensuite diminué et a atteint des valeurs proches de la valeur moyenne avant l'administration de la dose environ 12 heures après l'administration de la dose (36 heures).

Prolongation de l'intervalle QT/QTc

Au cours d'une étude croisée à quatre périodes, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et par agent actif portant sur des doses uniques de 90 mg et de 180 mg de comprimés d'édoxaban administrées à des sujets en santé (N = 62), aucune modification de l'intervalle QTc, de la durée du complexe QRS, de l'intervalle PR ou de la fréquence cardiaque n'a été observée.

10.3 Pharmacocinétique

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

	ASC _{0-inf} (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ¹ (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
Moyenne arithmétique à dose unique ± écart-type (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 uniquement sous forme de [intervalle] médian.

Absorption :

L'absorption de l'édoxaban donne une concentration plasmatique maximale en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue est de 62 %.

Effet de la nourriture

La prise de nourriture accroît l'exposition maximale à différents degrés, mais a un effet minime sur l'exposition totale. Les comprimés d'édoxaban ont été administrés avec ou sans nourriture dans le cadre des études ENGAGE AF-TIMI 48 et HOKUSAI-VTE.

Effet des modulateurs du pH gastrique

L'édoxaban est peu soluble à un pH de 6,0 ou plus. L'édoxaban est absorbé en grande partie dans l'appareil gastro intestinal supérieur. Par conséquent, les médicaments ou les maladies qui élèvent le pH gastrique ou qui augmentent la vidange gastrique et le transit intestinal peuvent réduire la dissolution et l'absorption de l'édoxaban. Cependant, l'administration concomitante d'un IPP (ésoméprazole) n'a pas modifié l'exposition à l'édoxaban (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Autres modes d'administration

Dans une étude de phase I avec permutation menée en mode ouvert, l'administration d'un comprimé d'édoxaban à 60 mg ayant été écrasé, mélangé dans de la compote de pommes et administré par voie orale ou encore mis en suspension dans de l'eau et administré par sonde nasogastrique a entraîné une exposition similaire (SSC et C_{max} moyennes) à celle observée lors de l'administration d'un comprimé intact.

Distribution :

L'élimination de l'édoxaban est biphasique. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) après administration intraveineuse d'édoxaban est de 107 ± 19,9 L (moyenne ± écart-type). Le taux de fixation aux protéines plasmatiques *in vitro* est d'environ 55 %. Il n'y a aucune accumulation d'édoxaban d'importance clinique (rapport d'accumulation : 1,14) avec une posologie monoquotidienne. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 3 jours.

Métabolisme :

L'édoxaban est présent dans le plasma surtout sous forme inchangée. Il subit une faible biotransformation (< 10 %) par hydrolyse (régie par la carboxylestérase 1), conjugaison ou oxydation par la CYP3A4. Le principal métabolite (M4) formé par hydrolyse est actif et atteint moins de 10 % de l'exposition à la molécule mère chez les sujets en bonne santé. L'exposition aux autres métabolites est inférieure à 5 %.

Élimination :

Chez des sujets en bonne santé, l'édoxaban s'élimine par biotransformation et, sous forme inchangée, dans l'urine et les fèces. La clairance rénale (11 L/h) du médicament sous forme inchangée représente environ 50 % de la clairance totale (22 L/h) et la clairance non rénale par biotransformation et sécrétion biliaire, les quelque 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 environ proportionnelle à la dose pour des doses de 15 mg à 60 mg.

Liens entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie

Le temps de Quick, le RIN, le TCA et l'activité anti-FXa sont en corrélation linéaire avec les concentrations d'édoxaban.

Populations et états pathologiques particuliers**Enfants**

Une étude de phase 1 à dose unique a démontré que les expositions à l'édoxaban chez les patients pédiatriques (6 mois à < 18 ans, n = 54), l' AUC_{inf} et la C_{max} médianes, variaient de 0,69 à 1,17 fois et de 0,89 à 1,47 fois, respectivement, les expositions relatives à celles observées chez les adultes atteints de thromboembolie veineuse qui ont reçu de l'édoxaban à 30 ou 60 mg une fois par jour (QD).

Personnes âgées

L'analyse pharmacocinétique de population auprès des sujets âgés de 75 ans ou plus de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 a montré qu'après avoir tenu compte de l'état du fonctionnement rénal et du poids corporel, l'âge n'avait pas eu d'effet additionnel d'importance clinique sur la pharmacocinétique de l'édoxaban.

Sexe

L'analyse pharmacocinétique de population auprès des sujets de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 a montré qu'après avoir tenu compte du poids corporel, le sexe n'avait pas eu d'effet additionnel d'importance clinique sur la pharmacocinétique de l'édoxaban.

Polymorphisme génétique

Les variantes génétiques de l'ABCB1, le gène qui code pour la P-gp, n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'édoxaban chez les sujets en bonne santé.

Origine ethnique

Selon une analyse pharmacocinétique de population auprès des sujets de l'étude ENGAGE AF TIMI 48,

l'exposition maximale et l'exposition totale à l'édoxaban étaient comparables chez les sujets asiatiques et non asiatiques.

Insuffisance hépatique

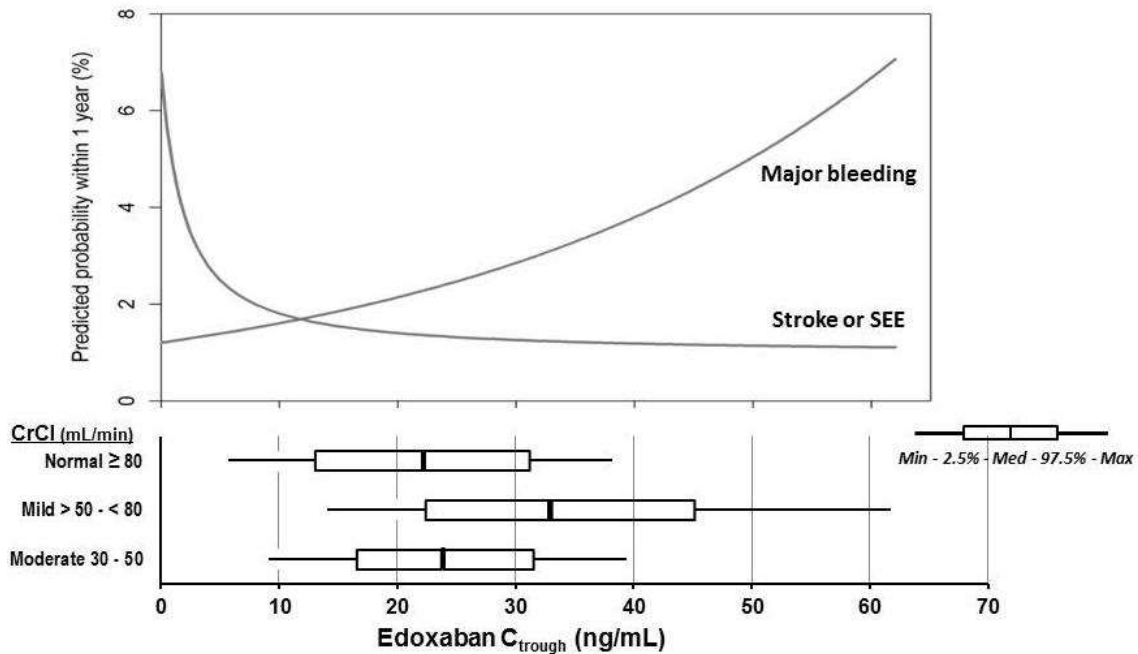
Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) ont montré une pharmacocinétique et une pharmacodynamie comparables à celles observées dans le groupe témoin de sujets appariés en bonne santé. Les comprimés d'édoxaban n'ont pas été évalués chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Insuffisance rénale

L'édoxaban est éliminé sous forme inchangée par le rein dans une proportion de 50 % et la SSC plasmatique chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr : de 50 à 80 mL/min), modérée (ClCr : de 30 à 50 mL/min) et grave (ClCr : < 30 mL/min, sujets non dialysés) a augmenté de 32 %, de 74 % et de 72 %, respectivement, comparativement à la SSC plasmatique chez les sujets ayant un fonctionnement rénal normal. Le modèle pharmacocinétique de population indique que l'exposition augmente environ du double chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr : de 15 à 29 mL/min) par rapport aux sujets dont le fonctionnement rénal est normal.

Les réponses prédites sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez des patients présentant différents niveaux de fonctionnement rénal, basées sur la modélisation et la simulation, sont illustrées ci-dessous. La [Figure 1](#) décrit la relation modélisée entre l'exposition au médicament et les résultats. Les deux courbes représentent la probabilité prédite moyenne de survenue d'un AVC/d'un événement embolique systémique (ÉES) ou d'un saignement grave chez un patient moyen de l'étude ENGAGE AF, c.-à-d. fondée sur l'âge moyen (72 ans) et pondérée selon la probabilité de facteurs de risque d'AVC/ÉES (AVC/accident ischémique transitoire [AIT] antérieur versus aucun AVC/AIT antérieur) ou de saignement grave (emploi concomitant d'aspirine/AAS ou d'un agent antiplaquettaire vs aucun emploi concomitant d'AAS). Ce que prédit la modélisation de la réponse en fonction de l'exposition, c'est qu'il y a des différences d'efficacité minimales pour la plage de concentrations des comprimés d'édoxaban notées dans les différents groupes de fonction rénale, mais une augmentation importante des saignements graves dans cette même plage. Les répercussions thérapeutiques de l'utilisation de ces données dans la surveillance des patients sous édoxaban n'ont pas été établies dans le cadre d'essais cliniques.

Figure 1 – Réponses prédites sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité pour le patient moyen atteint de fibrillation auriculaire



Remarque : Les concentrations minimales d'édoxaban ont été prédites par modélisation à partir de la pharmacocinétique de population; les concentrations juste avant l'obtention des résultats n'étaient pas connues. Les barres horizontales représentent la C_{min} prédite par le modèle pour une fonction rénale normale (édoxaban à une dose de 60 mg), une insuffisance rénale légère (édoxaban à une dose de 60 mg) et une insuffisance rénale modérée (édoxaban à une dose de 30 mg).

- **Hémodialyse**

Une séance d'hémodialyse de 4 heures a entraîné une réduction de moins de 7 % de l'exposition totale à l'édoxaban.

Faible poids corporel

Selon l'analyse pharmacocinétique de population auprès des sujets de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, la C_{max} et la SSC étaient accrues de 40 % et de 13 %, respectivement, chez les patients ayant un poids corporel médian faible (55 kg), comparativement aux patients ayant un poids corporel médian élevé (84 kg). Dans le cadre des études cliniques de phase 3 (pour les deux indications, soit la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire et la TEV), les patients ayant un poids corporel ≤ 60 kg 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 concordaient avec les résultats globaux.

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

Édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg)	C_{min} (ng/mL)	Activité anti-FXa minimale ^a (UI/mL)	Activité anti-FXa maximale ^b (UI/mL)
		Médiane [2,5-97,5 %]	

Édoxaban, pleine dose 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 (pour des 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 au départ			
30 à 50 mL/min* ^c	23,7 [16,5-31,5]	0,56 (0,05-2,12)	2,80 (0,24-6,40)
> 50 à 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)
Emploi concomitant 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 P-gp	27,2 [15,7-36,7]	1,22 (0,24-2,52)	3,52 (1,81-6,52)
Poids ≤ 60 kg et 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 Étude ENGAGE-AF : activité anti-Xa minimale de l'édoxaban évaluée le jour 29, avant l'administration de la dose.

^b Étude ENGAGE-AF : activité anti-Xa maximale de l'édoxaban le jour 29, après l'administration de la dose.

*^c Dose réduite à 30 mg.

**^d Patients fragiles définis comme suit : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 50 kg, ClCr ≤ 50 mL/min et antécédents de chute.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

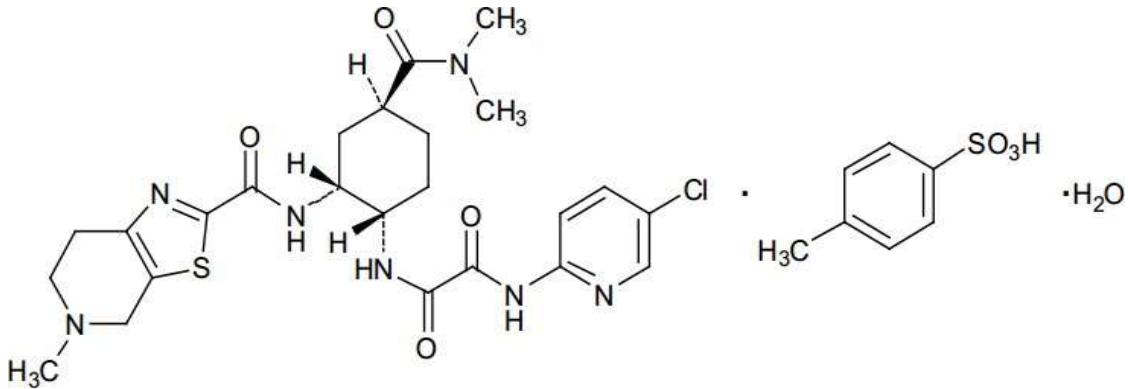
Substance pharmaceutique

Nom propre : tosylate d'édoxaban monohydraté

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

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le tosylate d'édoxaban monohydraté est une poudre cristalline blanche ou blanche à jaune pâle. La solubilité du tosylate d'édoxaban ($pK_a = 6,7$) décroît à mesure que le pH augmente. Il est soluble dans le diméthylsulfoxyde et le N,N-diméthylformamide, légèrement soluble à un pH de 1,2 à 4,5 et insoluble à un pH de 6,8 à 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 de comprimés d'édoxaban dans les cas de fibrillation auriculaire a été conçu pour démontrer l'efficacité et l'innocuité de 2 schémas posologiques de comprimés d'édoxaban comparativement à la warfarine dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les sujets atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire présentant un risque modéré ou élevé d'AVC et d'événements emboliques systémiques (ÉES).

Dans le cadre de l'étude de base ENGAGE AF-TIMI 48 (étude de phase 3, portant sur la survenue d'événements, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et en mode parallèle), 21 105 sujets (dont 21 026 ont reçu le médicament de l'étude), ayant un score moyen

CHADS₂ de 2,8, ont été répartis aléatoirement dans le groupe de traitement par l'édoxaban en comprimés à 30 mg (dose réduite à 15 mg) une fois par jour, le groupe de traitement par l'édoxaban en comprimés à 60 mg (dose réduite à 30 mg) une fois par jour ou dans le groupe recevant la warfarine. Dans les 2 groupes de traitement par les comprimés d'édoxaban, la dose a été réduite de moitié si au moins un des facteurs cliniques suivants, connus pour accroître l'exposition au médicament, était présent au moment de la répartition aléatoire ou pendant l'essai : insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 mL/min), faible poids corporel (≤ 60 kg) ou utilisation concomitante d'inhibiteurs spécifiques de la P gp (vérapamil, quinidine et dronédarone). La principale raison ayant motivé une réduction de la dose a été une ClCr ≤ 50 mL/min au moment de la répartition aléatoire (19 % des patients).

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

Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets de l'étude (n = nombre) ^b	Âge moyen (intervalle), années	Sexe (M/F) %
À répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, en mode parallèle, contrôlée par un agent actif	Comprimés d'édoxaban ^a : 30 mg QD PO	n = 7002	70,6 (27-95)	61,2/38,8
	Comprimés d'édoxaban ^a : 60 mg QD PO	n = 7012	70,6 (25-96)	62,1/37,9
	Warfarine : QD PO Ajustement de la dose pour maintenir le RIN 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 (de 30 mg à 15 mg QD; de 60 mg à 30 mg QD) en présence d'insuffisance rénale modérée, de faible poids corporel ou de traitement médicamenteux concomitant particulier.

^b Tous les patients traités recevant le médicament ou dans les 3 jours suivant la prise de la dernière dose.

Les caractéristiques démographiques et initiales des patients étaient bien équilibrées. Les pourcentages de patients âgés de 75 ans ou plus et âgés de 80 ans ou plus étaient d'environ 40 % et 17 %, respectivement. Les maladies concomitantes des patients de cette étude comprenaient l'hypertension (94 %), l'insuffisance cardiaque congestive (58 %) et un AVC ou un AIT antérieur (28 %). Au départ, quelque 30 % des patients prenaient de l'aspirine et quelque 2 %, une thiénoopyridine.

Étaient exclus les patients qui avaient une ClCr < 30 mL/min, une hépatopathie importante, un cancer ou un saignement actif ou qui avaient eu un syndrome coronarien aigu ou une intervention coronarienne percutanée (ICP) (dans les 30 jours précédents). Les porteurs de valvules cardiaques prothétiques et les patients atteints d'une cardiopathie rhumatismale importante sur le plan hémodynamique, en particulier une sténose mitrale, étaient aussi exclus de l'étude et n'ont donc pas été évalués. Point à noter, environ 20 % des patients souffraient d'autres cardiopathies valvulaires (p. ex., sténose aortique, régurgitation aortique et/ou mitrale). Les patients ayant subi une réparation de la valve mitrale n'étaient pas exclus de l'étude.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était composé de l'AVC et des ÉES survenus durant le traitement ou dans les 3 jours suivant la prise de la dernière dose (intention de traiter modifiée [IDTM] en cours de traitement; voir définition au [Tableau 16](#)). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient, entre autres :

- critère composé de l'AVC, des ÉES et de la mortalité d'origine cardiovasculaire;
- tout événement cardiovasculaire indésirable grave (ÉCVIG), comprenant l'infarctus du myocarde (IM) non mortel, l'AVC non mortel, l'ÉES non mortel et la mortalité d'origine cardiovasculaire ou hémorragique;
- critère composé de l'AVC, des ÉES et de la mortalité toutes causes confondues.
- mortalité d'origine cardiovasculaire ou hémorragique.

L'exposition médiane au médicament de l'étude, soit l'édoxaban en comprimés à 60 mg et l'édoxaban en comprimés à 30 mg, était de 2,5 ans. Le suivi médian de l'étude pour les comprimés d'édoxaban à 60 mg et à 30 mg était de 2,8 ans.

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

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

Dans le groupe warfarine, le temps médian écoulé dans la marge thérapeutique (RIN de 2,0 à 3,0) était de 68,4 %.

Tableau 16 – Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (série d'analyses en IDTM en cours de traitement)

Critère principal d'évaluation	Comprimés d'édoxaban à 30 mg (dose réduite à 15 mg) (N = 7002)	Comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) (N = 7012)	Warfarine (N = 7012)
Premier AVC ou ÉES^a			
n (%/année) ^b	253 (1,61)	182 (1,18)	232 (1,5)
RRI (IC à 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 (%/année) ^b	226 (1,43)	135 (0,87)	144 (0,93)
RRI (IC à 95 %)	1,54 (1,253-1,903)	0,94 (0,746-1,193)	
Premier AVC			

hémorragique			
n (%/année) ^b	18 (0,11)	40 (0,26)	76 (0,49)
RRI (IC à 95 %)	0,23 (0,139-0,389)	0,53 (0,362-0,778)	
Premier ÉES			
n (%/année) ^a	11 (0,07)	8 (0,05)	13 (0,08)
RRI (IC à 95 %)	0,83 (0,370-1,850)	0,62 (0,257-1,497)	

ÉES = événement embolique systémique; IC = intervalle de confiance; IDTM = intention de traiter modifiée; N = nombre de sujets dans la population IDTM; n = nombre d'événements; RRI = rapport des risques instantanés comparativement à la warfarine.

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

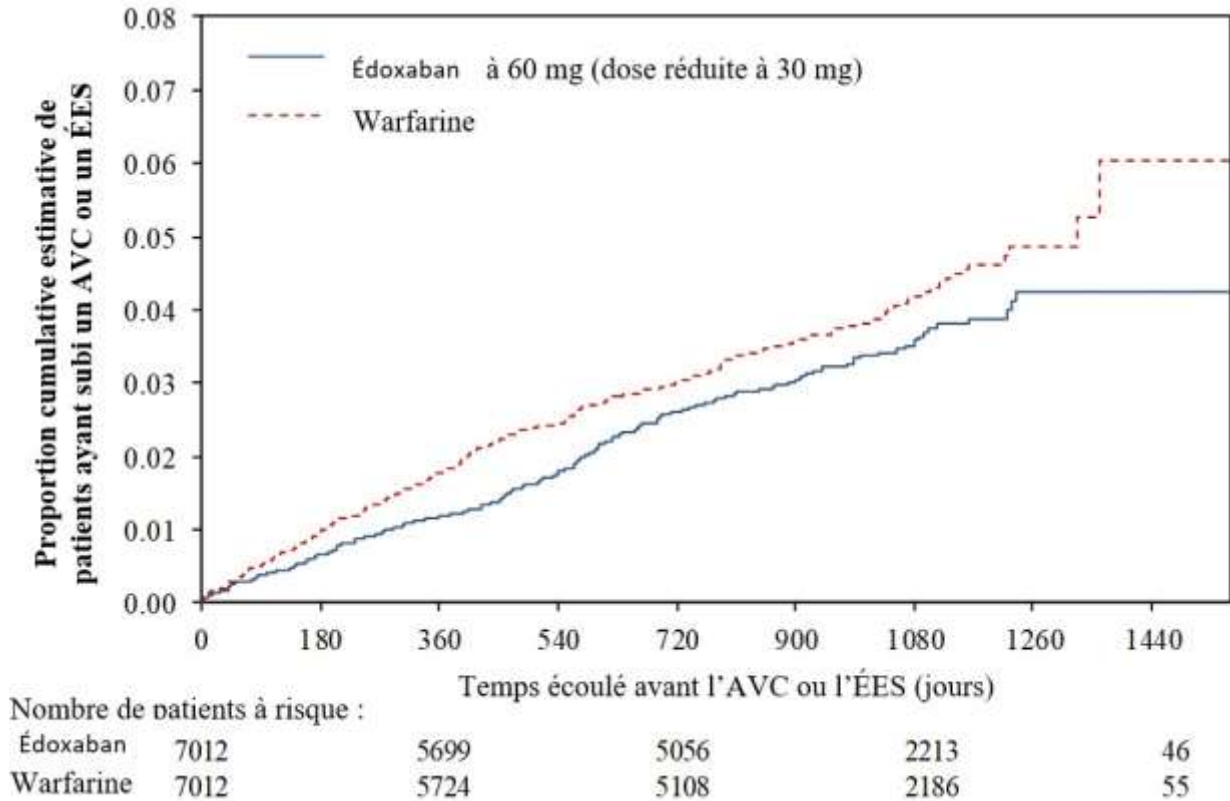
^a Un sujet peut être inscrit dans plusieurs rangées.

^b Le taux d'événements (%/année) représente le nombre d'événements/années-sujets d'exposition.

^c La valeur *p* selon une analyse bilatérale est fondée sur un seuil de non-infériorité de 1,38.

Les sujets qui ont reçu des comprimés d'édoxaban à 30 mg (sujets du groupe comprimés d'édoxaban à 60 mg qui ont reçu une dose réduite) avaient un taux d'événements de 1,79 % par année pour ce qui est du critère principal d'évaluation, comparativement à 2,21 % par année pour les sujets appariés ayant reçu une dose réduite dans le groupe warfarine. Comparativement aux sujets ayant reçu la warfarine, le RRI pour le groupe comprimés d'édoxaban à 30 mg (sujets du groupe comprimés d'édoxaban à 60 mg qui ont reçu une dose réduite) était de 0,81 (IC à 95 % : de 0,58 à 1,13).

Figure 2 – Courbe, selon l'estimation par la méthode de Kaplan-Meier, des taux cumulatifs d'événements pour le critère principal d'évaluation (première occurrence d'un AVC ou d'un ÉES) (série d'analyses ITDM en cours de traitement pour la période d'étude) dans le cadre de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48

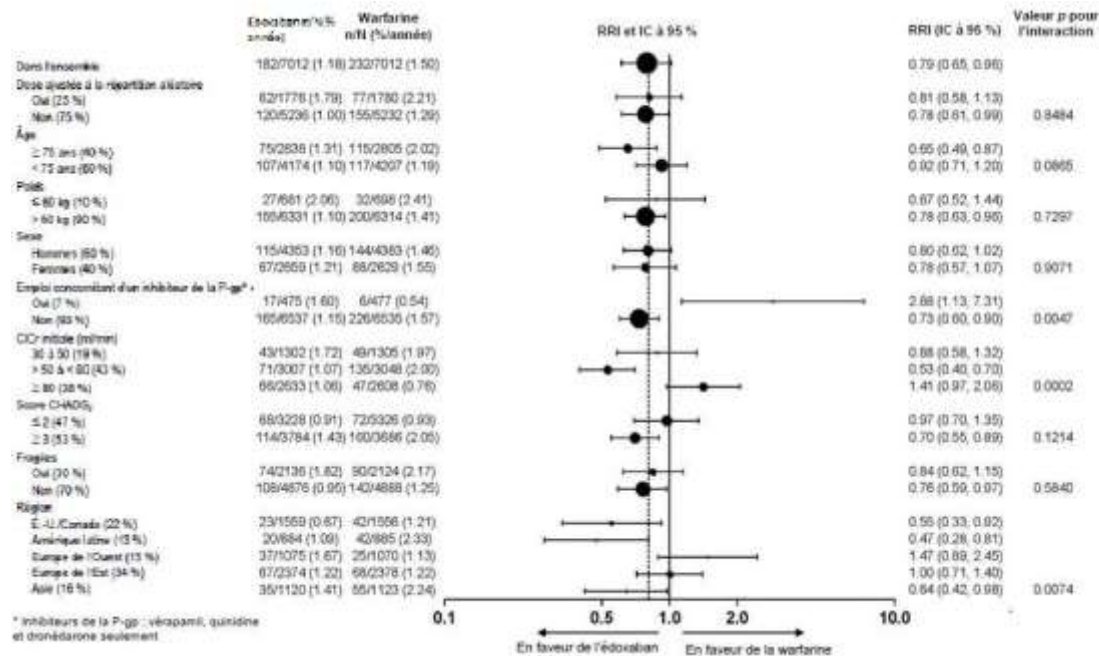


Le RRI des critères d'évaluation composites pour la comparaison entre le groupe comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) et le groupe warfarine était de 0,87 (IC à 95 % : de 0,79 à 0,96) pour le critère composé de l'AVC, des ÉES et de la mortalité d'origine cardiovasculaire, de 0,89 (IC à 95 % : de 0,81 à 0,97) pour les ÉCVIG, de 0,90 (IC à 95 % : de 0,82 à 0,98) pour le critère composé de l'AVC, des ÉES et de la mortalité toutes causes confondues, et de 0,86 (IC à 95 % : de 0,77 à 0,97) pour la mortalité d'origine cardiovasculaire.

Résultats dans les sous-groupes d'intérêt

Les résultats relatifs à l'efficacité pour les principaux sous-groupes prédéfinis (avec réduction de la dose, au besoin), notamment l'âge, le poids corporel, les antécédents d'AVC ou d'AIT, le diabète et l'utilisation d'inhibiteurs de la P-gp, ont en général concordé avec les résultats obtenus pour le critère d'évaluation principal dans les analyses de la population globale de l'essai. Toutefois, il y a eu une interaction statistiquement significative entre l'effet de l'édoxaban et la warfarine pour le critère principal d'évaluation basé sur la fonction rénale (*le RRI a été de 1,41 en faveur de la warfarine pour le sous-groupe ayant une ClCr \geq 80 mL/min*) et entre les régions géographiques (*le RRI a été de 1,47 en faveur de la warfarine pour l'Europe de l'Ouest*) (voir [Figure 3](#)).

Figure 3 – Étude ENGAGE AF-TIMI 48 : critère d'efficacité principal par sous-groupe (IDTM en cours de traitement)



Remarque : Dans les groupes de patients suivants, la dose d'édoxaban a été réduite à 30 mg : poids ≤ 60 kg, ClCr de 30 à 50 mL/min et utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp.

Les patients fragiles comprenaient des patients qui avaient 80 ans ou plus, un poids ≤ 50 kg, une ClCr ≤ 50 mL/min et/ou des antécédents de chute.

Une analyse exploratoire additionnelle a été réalisée pour les critères principaux d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité, par intervalles de ClCr de 20 mL/min. Les différences de pourcentage observées entre l'édoxaban et la warfarine pour l'efficacité dans les groupes de ClCr plus élevées ont été numériquement petites et, fait à noter, avaient des intervalles de confiance qui se chevauchaient. Même si les taux d'AVC/ÉES dans le groupe édoxaban ont été maintenus chez les patients ayant une ClCr de 70 à 130 mL/min, l'édoxaban a eu un effet défavorable, mais non significatif, par rapport à la warfarine chez les patients ayant une ClCr supérieure à 130 mL/min, lesquels ont connu moins d'événements (Figure 4). Pour les saignements graves, la tendance en faveur de l'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) par rapport à la warfarine a été préservée pour tous les degrés de fonction rénale (Figure 5).

Figure 4 – Taux d’AVC/ÉES par ClCr initiale (série d’analyses IDTM pour la période d’étude totale), étude ENGAGE AF-TIMI 48

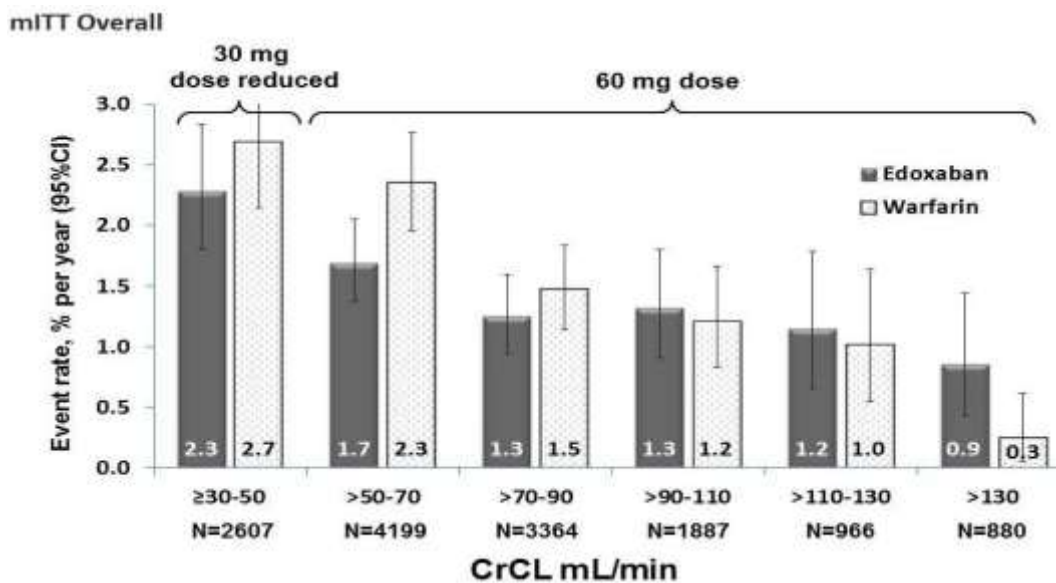
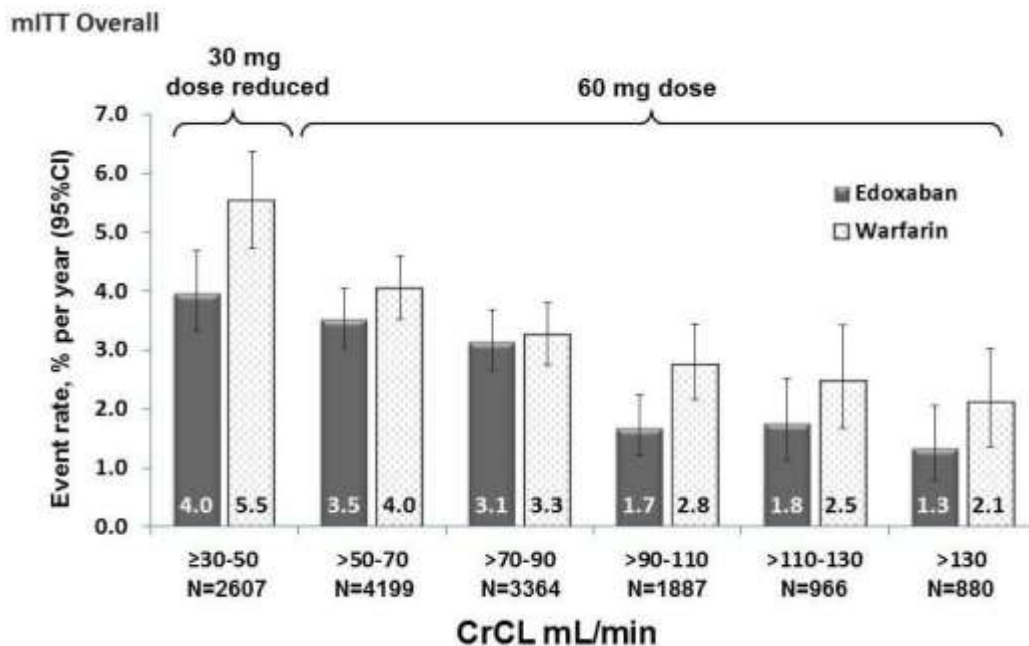


Figure 5 – Saignements graves par catégorie initiale de ClCr, étude ENGAGE AF-TIMI 48
Passage à d’autres anticoagulants



Dans le cadre de l’étude ENGAGE AF-TIMI 48, les schémas de transition décrits dans le [Tableau 3](#) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Remplacement d’un médicament par Reddy-Édoxaban ou l’inverse](#)) ont été efficaces dans les cas de passage aux AVK et aux inhibiteurs du FXa et du facteur IIA, à la fin de l’étude. Le schéma de transition incluait l’administration de comprimés d’édoxaban à la moitié de la dose pour une période pouvant atteindre 14 jours de façon concomitante avec l’AVK. Le taux d’AVC et d’ÉES au cours des 30 jours après la dernière dose du médicament de l’étude réparti à l’insu était

similaire chez les sujets qui ont cessé de prendre des comprimés d'édoxaban et ceux qui ont cessé de prendre la warfarine. Dans le groupe comprimés d'édoxaban à 60 mg, 7 (0,2 %) des 4529 sujets ont subi un AVC ou un ÉES comparativement à 7 (0,2 %) des 4506 sujets du groupe warfarine.

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

Le critère principal d'évaluation de l'innocuité était les saignements graves. Le critère secondaire d'évaluation de l'innocuité était les saignements graves ou les saignements NGIC.

Le [Tableau 7](#) présente un sommaire des saignements attestés dans le cadre de la série d'analyses de l'innocuité en cours de traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES - Effets indésirables du médicament rapportés au cours des essais cliniques, Saignements](#)). Le nombre de saignements signalés chez les sujets du groupe comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) était significativement plus faible pour toutes les catégories de saignements (saignements graves, saignements non graves d'importance clinique [NGIC] et tout saignement confirmé) comparativement aux sujets du groupe warfarine.

Le taux de saignements graves a été significativement plus bas dans le groupe comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) que dans le groupe warfarine (2,75 % et 3,43 % par année, respectivement) (RRI : 0,80; IC à 95 % : de 0,71 à 0,91; $p = 0,0009$). Des bienfaits similaires ont été observés en faveur des comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) comparativement au groupe warfarine pour ce qui est du sous- groupe de sujets ayant présenté une HIC (0,39 % et 0,85 %), respectivement (RRI : 0,47; IC à 95 % : de 0,34 à 0,63; $p < 0,0001$). Le taux de saignements mortels a aussi été significativement plus bas dans le groupe comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) que dans le groupe warfarine (0,21 % et 0,38 %) (RRI : 0,55, IC à 95 % : de 0,36 à 0,84; $p = 0,0059$ pour la supériorité).

Les sujets qui ont reçu des comprimés d'édoxaban à 30 mg (sujets du groupe comprimés d'édoxaban à 60 mg qui ont reçu une dose réduite) ont présenté un taux d'événements de 3,05 % par année pour ce qui est des saignements graves, comparativement à 4,85 % par année pour les sujets appariés du groupe warfarine qui ont reçu une dose réduite. Comparativement aux sujets du groupe warfarine, le RRI des sujets ayant reçu des comprimés d'édoxaban à 30 mg (sujets du groupe comprimés d'édoxaban à 60 mg qui ont reçu une dose réduite) était de 0,63 (IC à 95 % : de 0,50 à 0,81).

Les analyses des sous-groupes ont révélé que les comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) ont été associés à un taux d'événements plus bas et à un RRI inférieur à 1 pour les saignements graves comparativement à la warfarine pour tous les sous-groupes, sauf pour les sujets n'ayant que des antécédents d'AIT. Dans le sous-groupe de sujets exposés à un risque élevé de saignements, tels que les sujets ayant ≥ 75 ans, une ClCr de 30 à ≤ 50 mL/min et > 50 à < 80 mL/min et un score CHADS₂ ≥ 3 , les comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) a été associé à un RRI inférieur à 1 pour les saignements graves comparativement à la warfarine.

Fibrillation auriculaire non valvulaire (NVA) Patients subissant une cardioversion

Une étude multicentrique, *prospective*, à répartition aléatoire, ouverte avec évaluation à l'insu des critères d'évaluation (**ENSURE-AF**) a été menée auprès de 2199 sujets (jamais traités ou antérieurement traités par un *anticoagulant* à prise orale) 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 à l'*énoxaparine*/la *warfarine* de façon à maintenir un RIN de 2,0 à 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 *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 (CICr de 30 à 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 obtenu une conversion spontanée (6,6 % et 8,6 %, respectivement). Les interventions pratiquées ont été la cardioversion guidée par ETO (dans les 3 jours suivant le début du traitement) ou classique (au moins 21 jours avant le traitement). Les sujets ont continué à recevoir le traitement qui leur avait été attribué pendant 28 jours après la cardioversion.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était composé de tous les AVC, ÉES, infarctus du myocarde et décès d'origine cardiovasculaire. Au total, 5 (0,5 %; IC à 95 % : de 0,15 % à 1,06 %) événements sont survenus chez les sujets sous *édoxaban* (N = 1095) et 11 (1,0 %; IC à 95 % : de 0,50 % à 1,78 %) chez les sujets sous *warfarine* (N = 1104); rapport des cotes (RC) : 0,46 (IC à 95 % : de 0,12 à 1,43); série d'analyses en IDT pour la période totale de l'étude effectuée sur 66 jours en moyenne.

Le critère principal d'évaluation de l'innocuité était composé des saignements graves et des saignements NGIC. Au total, 16 (1,5 %; IC à 95 % : de 0,86 % à 2,42 %) événements sont survenus chez les sujets sous *édoxaban* (N = 1067) et 11 (1,0 %; IC à 95 % : de 0,51 % à 1,81 %) chez les sujets sous *warfarine* (N = 1082); rapport des cotes (RC) : 1,48 (IC à 95 % : de 0,64 à 3,55); série d'analyses de l'innocuité effectuée en cours de traitement.

Cette étude exploratoire a fait état de faibles taux de saignement grave, de saignement NGIC et de thromboembolie chez les sujets de l'un et l'autre des groupes de traitement subissant une cardioversion.

ETNA-AF-Europe – Étude de phase IV

En complément de l'étude de phase III ENGAGE -AF-TIMI-48, une étude observationnelle multinationale, multicentrique (ETNA-AF-Europe) a été menée après la mise en marché de l'*édoxaban* en vue 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 qui présentaient une fibrillation auriculaire non valvulaire ont été traités par l'*édoxaban*; 76,6 % des participants ont reçu la dose standard de 60 mg et 23,4 %, la dose réduite de 30 mg, pour prévenir l'AVC et l'embolie systémique. L'âge moyen des patients était de 73,6 ans, 50,7 % d'entre eux étant âgés de 75 ans ou plus. Le score de CHADS₂ et le score HAS-BLED s'établissaient respectivement à 1,7 et à 2,6, en moyenne.

Au terme de l'analyse de suivi réalisée après 1 an (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 de saignement grave (défini 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 0,25 % et de 0,46 %, respectivement. Le taux de mortalité d'origine cardiovasculaire était de 1,67 % par année.

Ces résultats correspondent aux profils d'efficacité et d'innocuité établis de l'*édoxaban* dans cette population.

Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP

Étude HOKUSAI-VTE

Le programme clinique de l'édoxaban relatif à la TEV a été conçu pour démontrer l'efficacité et l'innocuité des comprimés d'édoxaban dans le traitement de la TVP et de l'EP, ainsi que dans la prévention des récurrences de TVP et d'EP.

Dans le cadre de l'étude de base HOKUSAI-VTE, 8292 sujets ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement initial par l'héparine (énoxaparine ou héparine non fractionnée pendant de 5 à 10 jours) suivi d'un traitement par des comprimés d'édoxaban à raison de 60 mg une fois par jour ou par un agent de comparaison. Dans le groupe recevant l'agent de comparaison, les sujets ont reçu un traitement initial concomitant par l'héparine et la warfarine, la posologie étant ajustée en vue d'atteindre un RIN de 2,0 à 3,0, suivi d'une monothérapie par la warfarine. La durée du traitement variait de 3 à 12 mois et était déterminée par le chercheur selon les caractéristiques cliniques du patient. Les patients étaient exclus s'ils avaient besoin d'une thrombectomie, de la pose d'un filtre de veine cave ou d'un traitement par un agent fibrinolytique, ou s'ils avaient une ClCr < 30 mL/min, une hépatopathie importante ou un saignement actif. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la récurrence de la TEV symptomatique et comprenait la récurrence de la TVP symptomatique, l'EP symptomatique non mortelle et l'EP mortelle chez les patients au cours de la période de l'étude de 12 mois. Le critère secondaire composite d'évaluation de l'efficacité comprenait l'issue clinique de la récurrence de la TEV et la mortalité toutes causes confondues.

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

Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle), années	Sexe (M/F) %
À répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, en mode parallèle, contrôlée par un agent actif	Comprimés d'édoxaban à 60 mg QD PO ^a Durée médiane du traitement = 267 jours	n = 4118	55,7 (18-106)	57,3/42,7
	Warfarine QD PO ^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 atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr ≥ 30 et ≤ 50 mL/min), les sujets ayant un faible poids corporel (≤ 60 kg) ou les sujets recevant de façon concomitante un puissant inhibiteur de la P-gp (p. ex., vérapamil, quinidine).
- ^b La dose de la warfarine a été réglée en vue de maintenir le RIN entre 2,0 et 3,0, inclusivement.

Les sujets du groupe comprimés d'édoxaban à 60 mg recevaient une dose réduite de moitié s'ils présentaient au moins un des facteurs suivants : insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 mL/min), poids corporel ≤ 60 kg ou traitement concomitant par un inhibiteur spécifique de la P-gp (vérapamil et

quinidine ou administration concomitante de courte durée d'azithromycine, de clarithromycine, d'érythromycine, d'itraconazole par voie orale ou de kétoconazole par voie orale).

Résultats de l'étude HOKUSAI-VTE

Dans le cadre de l'étude HOKUSAI-VTE ([Tableau 18](#)), l'édoxaban en comprimés a démontré une non-infériorité par rapport à la warfarine pour ce qui est du critère principal d'évaluation de l'efficacité, la récurrence de TEV, laquelle a été observée chez 130 des 4118 sujets (3,2 %) du groupe comprimés d'édoxaban comparativement à 146 des 4122 sujets (3,5 %) du groupe warfarine (RRI = 0,89; IC à 95 % : de 0,70 à 1,13; $p < 0,0001$ pour la non-infériorité avec un seuil prédéterminé de 1,5). Dans le groupe warfarine, le temps médian écoulé dans la marge thérapeutique (RIN de 2,0 à 3,0) était de 63,5 %. Chez les sujets atteints d'EP (avec ou sans TVP), 47 sujets (2,8 %) du groupe comprimés d'édoxaban et 65 sujets (3,9 %) du groupe warfarine ont présenté une récurrence de TEV (RRI = 0,73; IC à 95 % : de 0,50 à 1,06). Chez les sujets atteints de TVP, 83 sujets (3,4 %) du groupe comprimés d'édoxaban et 81 sujets (3,3 %) du groupe warfarine ont présenté une récurrence de TEV (RRI = 1,02; IC à 95 % : de 0,75 à 1,38).

Chez les sujets qui ont reçu la dose de 30 mg (surtout des patients ayant un poids corporel ≤ 60 kg ou présentant une insuffisance rénale modérée), 22 sujets (3,0 %) du groupe comprimés d'édoxaban et 30 sujets (4,2 %) du groupe warfarine ont présenté une récurrence de TEV.

Le critère composé de la récurrence de TEV et de la mortalité toutes causes confondues a été observé chez 228 sujets (5,5 %) du groupe comprimés d'édoxaban et chez 228 sujets (5,5 %) du groupe warfarine (RRI = 1,00; IC à 95 % : de 0,83 à 1,20).

Dans le cadre de l'étude HOKUSAI-VTE, la durée de l'exposition à l'édoxaban en comprimés à 60 mg était ≤ 6 mois pour 1561 sujets (37,9 %), > 6 mois pour 2557 sujets (62,1 %) et de 12 mois pour 1661 sujets (40,3 %).

Tableau 18 – Résultats relatifs à l'efficacité dans le cadre de l'étude HOKUSAI-VTE (période totale de l'analyse IDTM)

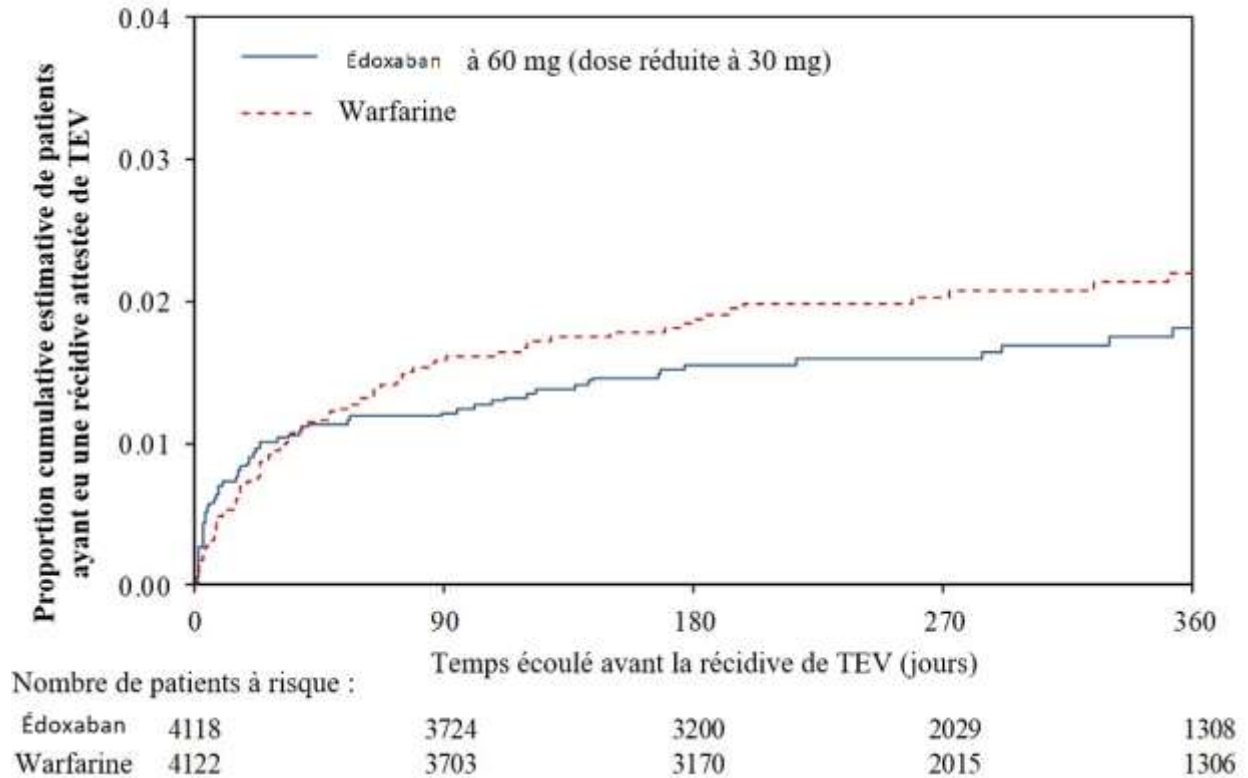
	Comprimés d'édoxaban à 60 mg (dose réduite à 30 mg) (N = 4118)	Warfarine (N = 4122)	Comprimés d'édoxaban vs Warfarine RRI (IC à 95 %)
Tous les sujets ayant présenté une récurrence symptomatique de TEV ^a , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70-1,13) $p < 0,0001$ (non-infériorité)
EP avec ou sans TVP	73 (1,8)	83 (2,0)	
EP mortelle/décès pour lequel l'EP ne peut pas 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)	

IC = intervalle de confiance; IDTM = intention de traiter modifiée; N = nombre de sujets dans la population IDTM; n = nombre d'événements; RRI = rapport des risques instantanés comparativement à la warfarine.

^a Critère principal d'évaluation de l'efficacité : récurrence symptomatique de TEV (c. à d. le critère composé de la TVP, de l'EP non mortelle et de l'EP mortelle).

Remarque : L'analyse du critère principal d'évaluation de l'efficacité a été réalisée dans la série d'analyses IDTM, pour la période totale de l'étude (tous les événements survenus durant la période totale d'étude sont inclus sans égard au statut quant à l'administration du médicament à l'étude).

Figure 6 – Courbe, selon l'estimation par la méthode de Kaplan-Meier, des taux cumulatifs d'événements pour le critère principal d'évaluation de l'efficacité (IDTM en cours de traitement), étude HOKUSAI-VTE



Résultats dans les sous-groupes d'intérêt

Les résultats relatifs à l'efficacité pour les principaux sous-groupes prédéfinis (avec réduction de la dose, au besoin), notamment l'âge, le poids corporel et l'utilisation d'inhibiteurs de la P-gp, ont en général concordé avec les résultats obtenus pour le critère d'évaluation principal dans les analyses de la population globale de l'essai ([Figure 7](#)).

est des saignements d'importance clinique, comparativement à 12,8 % chez les sujets appariés qui ont reçu une dose réduite dans le groupe warfarine. Comparativement aux sujets du groupe warfarine, le RRI chez les sujets ayant reçu des comprimés d'édoxaban à 30 mg (sujets du groupe comprimés d'édoxaban à 60 mg qui ont reçu une dose réduite) était de 0,62; IC à 95 % : de 0,44 à 0,86.

Des analyses des sous-groupes de sujets fragiles, de sujets âgés et de sujets ayant des antécédents de cancer ont montré que le traitement par des comprimés d'édoxaban était associé à des résultats favorables sur le plan des saignements. Toutefois, des taux numériquement plus élevés de saignements gastro-intestinaux et de saignements vaginaux ont été notés dans le groupe comprimés d'édoxaban (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES - Effets indésirables du médicament rapportés au cours des essais cliniques, Saignements](#)).

Étude HOKUSAI-VTE Cancer

Dans le cadre de l'étude HOKUSAI-VTE Cancer, 1050 patients ont été répartis au hasard de façon à recevoir des comprimés d'édoxaban à 60 mg une fois par jour (dose réduite à 30 mg selon le schéma d'ajustement de la dose utilisé dans les études ENGAGE AF-TIMI 48 et HOKUAI-VTE [voir *Étude HOKUSAI-VTE*]) après un traitement d'au moins 5 jours par une héparine de faible poids moléculaire ou la daltéparine (200 UI/kg les jours 1 à 30; 150 UI/kg du jour 31 à la fin du traitement). Le traitement a été administré pendant une période allant de 6 à 12 mois. Les patients qui présentaient une CICr < 30 mL/min n'étaient pas admissibles à l'étude.

L'efficacité des comprimés d'édoxaban était évaluée en fonction du taux de récurrence de TEV (IDTM) durant la période totale de l'étude. Les comprimés d'édoxaban se sont révélés non inférieurs à la daltéparine pour ce critère d'évaluation. Au total, 7,9 % (41/522) des patients sous l'édoxaban en comprimés et 11,3 % (59/524) des patients sous daltéparine (RRI (IC à 95 %) : 0,71 (de 0,48 à 1,06)) ont présenté une récurrence de TEV.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de bioéquivalence orale croisée (deux volets), à double insu et à répartition aléatoire comportant deux traitements, deux périodes et une dose unique (60 mg [1 x 60 mg] de Reddy-Édoxaban (Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc.) et de ^PLIXIANA® (Servier Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes de sexe masculin et de sexe féminin, en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives provenant des 44 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Édoxaban (1 x 60 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % ³
ASC _T (ng·h/mL)	2017,18 2093,42 (26,68)	2012,16 2086,78 (27,61)	100,2	93,8 à 107,1

ASC ₁ (ng·h/mL)	2241,10 2301,75 (22,77)	2235,15 2291,03 (22,97)	100,3	94,8 à 106,1
C _{MAX} (ng/mL)	272,23 305,63 (42,63)	288,09 311,08 (35,82)	94,5	83,8 à 106,5
T _{MAX} ³ (h)	0,88 (0,35 à 5,01)	0,88 (0,50 à 3,01)		
T _½ ⁴ (h)	8,10 (30,712)	7,879 (30,04)		

1. Comprimés ^{Pf}Reddy-Édoxaban (édoxaban sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté), 60 mg (Dr. Reddy's Laboratories Canada Ltd.).
2. Comprimés ^{Pf}LIXIANA® (édoxaban sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté), 60 mg (Servier Canada Inc.).
3. Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) seulement.
4. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV [%]) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données d'études non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour les humains selon les études traditionnelles pharmacologiques portant sur l'innocuité ainsi que les études sur la toxicité de doses répétées, la génotoxicité, le potentiel carcinogène et la phototoxicité.

Toxicologie générale (*Toxicité de doses répétées*)

Dans le cadre des études sur la toxicité de doses répétées administrées par voie orale chez les rats, un petit nombre de lésions hémorragiques en foyer ont été observées dans le pancréas, les poumons et le thymus de rats ayant reçu le tosylate d'édoxaban hydraté à des posologies de 20 mg/kg/jour et plus. Dans le cadre d'études sur la toxicité de doses répétées administrées par voie orale chez les macaques de Buffon, des hémorragies et une anémie ont été observées chez certains animaux qui avaient reçu le médicament à raison de 15 mg/kg/jour et plus, entraînant une détérioration de l'état de l'animal ou la mort chez 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 posologie de ce produit. Comme l'activité pharmacologique du médicament chez les macaques de Buffon était comparable à l'activité chez les humains, les marges de sécurité pour ce qui est du risque hémorragique ont été estimées par une comparaison des expositions chez les macaques de Buffon et chez les humains. Les valeurs moyennes de la SSC0-24 h à la DSENO dans le cadre de l'étude de 52 semaines sur la toxicité de doses répétées administrées par voie orale chez les macaques de Buffon étaient environ 2,1 fois plus élevées que les expositions au médicament chez les humains qui ont reçu l'édoxaban à 60 mg, soit la dose maximale recommandée en pratique clinique.

Cancérogénicité

L'édoxaban ne s'est pas révélé carcinogène lorsqu'il a été administré quotidiennement à des souris et à des rats par gavage oral pour une période allant jusqu'à 104 semaines. La posologie la plus élevée qui a

été évaluée (500 mg/kg/jour) chez des souris mâles et femelles correspondait à 3 et à 6 fois, respectivement, les valeurs de l'exposition (SSC) chez les humains à la posologie de 60 mg/jour, et les posologies les plus élevées qui ont été évaluées chez les rats mâles (600/400 mg/kg/jour) et femelles (200 mg/kg/jour) correspondaient à 8 et à 14 fois, respectivement, les valeurs de l'exposition chez les humains à la posologie de 60 mg/jour.

Génotoxicité

À la lumière de la force probante de la preuve, le tosylate d'édoxaban hydraté et son métabolite M4 spécifique aux humains ont été considérés comme ne présentant aucun risque génotoxique chez les humains.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

L'édoxaban a été associé à des hémorragies vaginales lorsqu'il a été administré à des doses élevées chez les rates et les lapines, mais il n'a eu aucun effet sur le rendement reproducteur des rats géniteurs.

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des rats mâles et femelles.

Dans le cadre des études sur la reproduction chez les animaux, une augmentation de la fréquence des modifications au niveau de la vésicule biliaire a été observée chez les lapins qui avaient reçu l'édoxaban à la dose de 200 mg/kg (environ 65 fois la posologie maximale recommandée de 60 mg/jour chez l'humain [DMRH], fondée sur la surface corporelle totale en mg/m²). Une augmentation des pertes fœtales post-implantatoire a été observée chez les rates à la posologie de 300 mg/kg/jour (environ 49 fois la DMRH) et chez les lapines à la posologie de 200 mg/kg/jour (environ 65 fois la DMRH).

L'édoxaban a été décelé dans les fœtus de rates gravides et est passé dans le lait maternel des rates allaitantes.

17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

Monographie de ^{Pr}LIXIANA[®], comprimés d'édoxaban à 15 mg, à 30 mg et à 60 mg, n° de contrôle de la présentation 278099, Servier Canada Inc. (5 janvier 2024)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr Reddy-Édoxaban

comprimés d'édoxaban

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Reddy-Édoxaban** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Reddy-Édoxaban**.

À quoi sert Reddy-Édoxaban?

Reddy-Édoxaban est utilisé chez les adultes pour :

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

L'innocuité et l'efficacité de Reddy-Édoxaban n'ont pas été évaluées chez les enfants.

Comment Reddy-Édoxaban agit-il?

Reddy-Édoxaban aide à prévenir la formation de caillots sanguins. Reddy-Édoxaban bloque une protéine, appelée facteur Xa, qui joue un rôle dans la formation naturelle des caillots sanguins.

Quels sont les ingrédients dans Reddy-Édoxaban?

Ingrédients médicinaux : tosylate d'édoxaban monohydraté

Ingrédients non médicinaux : crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, macrogol 6000, oxyde de fer rouge (comprimés à 60 mg et à 15 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 15 mg), phosphate dicalcique anhydre, stéarate de magnésium et talc.

Reddy-Édoxaban se présente sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à 15 mg, à 30 mg et à 60 mg.

Ne prenez pas Reddy-Édoxaban si :

- Vous présentez un risque de saignement grave parce que, par exemple vous :
 - Avez eu un saignement récent au niveau du cerveau
 - Avez des ulcères évolutifs qui saignent ou qui ont saigné récemment
- Vous avez des problèmes de foie et de coagulation sanguine.
- Vous êtes enceinte ou allaitez.

- Vous prenez déjà un médicament qui empêche votre sang de coaguler, par exemple la warfarine, le dabigatran ou l'apixaban.
- Vous êtes allergique :
 - À l'édoxaban (ingrédient actif de Reddy-Édoxaban)
 - À tout autre ingrédient de Reddy-Édoxaban

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Reddy-Édoxaban, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous présentez un risque de saignement parce que vous avez ou avez eu :
 - un trouble hémostatique (trouble de saignement);
 - un ulcère à l'estomac ou à l'intestin;
 - des saignements récents au niveau du cerveau, de l'estomac ou de l'intestin;
 - une pression artérielle très élevée, non maîtrisée par un traitement médicamenteux;
 - une intervention chirurgicale au cerveau, à la colonne vertébrale ou aux yeux.
- Si vous prenez un médicament qui empêche votre sang de coaguler.
- Si vous prenez régulièrement de l'aspirine, du naproxène ou de l'ibuprofène (anti-inflammatoires non stéroïdiens).
- Si vous souffrez d'un trouble du foie ou du rein.
- S'il y a du sang dans votre urine.
- Si vous avez une artère bloquée dans vos poumons.
- Si vous avez une sonde qui reste dans votre vessie.
- Si vous pesez moins de 60 kg (132 lb).
- Si vous avez une valvule cardiaque artificielle.
- Si vous avez un problème cardiaque causé par une fièvre rhumatismale.
- Si vous avez reçu récemment une injection à la colonne vertébrale telle qu'une injection épidurale.
- Si vous avez une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (un trouble du système immunitaire qui augmente le risque de formation de caillots de sang).
- Si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir; on ne sait pas si Reddy-Édoxaban peut nuire au fœtus; par conséquent, avertissez votre professionnel de la santé immédiatement si vous devenez enceinte pendant le traitement par Reddy-Édoxaban.
- Si vous allaitez ou envisagez de le faire; on ne sait pas si Reddy-Édoxaban passe dans le lait maternel. Votre professionnel de la santé et vous devrez décider si vous prenez Reddy-Édoxaban ou si vous allaitez, mais vous ne devez pas faire les deux en même temps.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire. Dites à tous vos professionnels de la santé et dentistes que vous prenez Reddy-Édoxaban. Ils devront discuter avec le professionnel de la santé qui vous a prescrit Reddy-Édoxaban, et ce, avant que vous subissiez toute intervention chirurgicale ou dentaire. Vous devrez peut-être arrêter et reprendre votre traitement par Reddy-Édoxaban.

Autres mises en garde à connaître :

Risque de saignement :

- La prise de Reddy-Édoxaban peut entraîner un saignement grave. Un saignement pourrait survenir dans vos organes et vous pourriez en mourir.
- Ne cessez pas de prendre Reddy-Édoxaban sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé. C'est important, car des caillots de sang pourraient alors se former dans votre cerveau ou dans d'autres vaisseaux sanguins, ce qui pourrait causer la mort ou une incapacité grave.

Néphropathie aux anticoagulants : Certains cas ont été signalés chez des patients prenant des comprimés d'édoxaban. Il s'agit d'un type de lésion rénale grave causée par les médicaments anticoagulants. La néphropathie aux anticoagulants provoque des saignements dans les reins, parfois accompagnés de sang dans l'urine, ce qui empêche les reins de fonctionner correctement. Votre professionnel de la santé pourrait surveiller la santé de vos reins pendant votre traitement par Reddy-Édoxaban. Si vous présentez des symptômes de néphropathie aux anticoagulants pendant votre traitement, informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

N'utilisez pas Reddy-Édoxaban si vous prenez un autre anticoagulant (pour prévenir la formation de caillots sanguins) tel que :

- l'héparine non fractionnée (HNF), sauf si elle est utilisée pour maintenir un cathéter central veineux ou artériel perméable
- l'énoxaparine et la daltéparine qui sont des héparines de faible poids moléculaire (HFPM)
- le fondaparinux qui est un dérivé de l'héparine
- warfarine, dabigatran, apixaban ou rivaroxaban qui sont des anticoagulants oraux, sauf en cas de remplacement d'un médicament par Reddy-Édoxaban ou l'inverse

Les produits qui suivent pourraient également être associés à des interactions médicamenteuses avec Reddy-Édoxaban :

La prise de Reddy-Édoxaban avec certains autres médicaments peut augmenter le risque de saignement. Voici quelques-uns de ces médicaments :

- Cyclosporine (pour inhiber le système immunitaire).
- Dronédarone et quinidine (pour traiter l'arythmie cardiaque).
- Érythromycine (pour traiter les infections bactériennes).
- Kétoconazole (pour traiter les infections fongiques).
- Médicaments 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), comme la fluoxétine, ou inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), comme la duloxétine.

Comment prendre Reddy-Édoxaban :

- Vous pouvez prendre Reddy-Édoxaban avec ou sans nourriture.
- Si vous êtes incapable d'avaler les comprimés entiers, vous pouvez écraser le comprimé, le mélanger à de l'eau ou de la compote de pommes et le prendre immédiatement.
- Prenez Reddy-Édoxaban exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. Assurez-vous de renouveler votre ordonnance avant d'en manquer.
- **Ne cessez pas de prendre Reddy-Édoxaban sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé. L'arrêt du traitement par Reddy-Édoxaban peut accroître le risque de formation de caillots sanguins.**
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale, médicale ou dentaire, informez vos professionnels de la santé, y compris votre dentiste, que vous prenez Reddy-Édoxaban. Vous devrez peut-être cesser de prendre Reddy-Édoxaban pendant une courte période de temps.
- Téléphonnez à votre professionnel de la santé immédiatement si vous faites une chute ou si vous vous blessez, en particulier si vous vous frappez 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**
 - 60 mg une fois par jour
- **Pour traiter et prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines des jambes ou des poumons**
 - 60 mg une fois par jour
 - Vous commencerez à prendre Reddy-Édoxaban après avoir reçu un anticoagulant injectable pendant 5 à 10 jours
- **Réductions de la dose**
 - La dose de Reddy-Édoxaban est de 30 mg une fois par jour chez les patients qui présentent au moins un des états médicaux suivants :
 - Troubles rénaux modérés ou graves
 - Faible poids corporel (60 kg [132 lb] ou moins)
 - Utilisation en même temps de Reddy-Édoxaban et d'un inhibiteur de la P-gp (type de médicament) sauf l'amiodarone et le vérapamil (types d'inhibiteur de la P-gp)

Surdosage :

Les données sur le surdosage de Reddy-Édoxaban sont très limitées. Une dose excessive de Reddy-Édoxaban peut causer des saignements.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Reddy-Édoxaban, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1 844 764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez une dose de Reddy-Édoxaban, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli si c'est le même jour.
- Prenez la dose suivante au moment habituel le lendemain.
- Ne prenez jamais plus d'une dose de Reddy-Édoxaban au même moment pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Reddy-Édoxaban?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Reddy-Édoxaban. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

En prenant Reddy-Édoxaban, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Reddy-Édoxaban agit sur la coagulation du sang. La plupart des effets secondaires sont liés à des saignements. Reddy-Édoxaban peut causer un saignement qui est grave et pouvant entraîner la mort.

Les patients traités par Reddy-Édoxaban pourraient avoir les effets secondaires suivants :

- Éruption cutanée ou démangeaisons cutanées.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Anémie (diminution du taux de globules rouges dans le sang) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		✓	
Saignements de nez	✓		
Saignements au niveau de l'estomac ou de l'intestin : selles foncées (comme du goudron), présence de sang rouge vif dans l'eau des toilettes ou sur le papier hygiénique, vomissements de sang		✓	
Saignements de la bouche ou des gencives	✓		
Ecchymoses (bleus) et enflure		✓	
Présence de sang dans l'urine : urine rose ou rouge		✓	
Saignement vaginal : pertes menstruelles plus abondantes ou plus fréquentes, saignement		✓	

vaginal anormal			
PEU COURANT			
Saignements au niveau du cerveau : maux de tête soudains, graves et inhabituels			✓
Saignements au niveau des yeux		✓	
Toux avec émission de sang ou présence de sang dans les expectorations (crachats)		✓	
Saignements d'une plaie chirurgicale ou d'une blessure, ou saignements liés à un autre type d'intervention médicale		✓	
Réactions allergiques : éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficulté à avaler ou à respirer (angio-œdème), serrement ou constriction de la gorge, enflure du visage, des lèvres ou de la langue, chute soudaine de la pression artérielle			✓
Syndrome de Stevens-Johnson (réactions cutanées graves) : rougeur, vésication (apparition d'ampoule) et desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales et des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles ou d'enflure des ganglions.			✓
RARE			
Saignements au niveau des muscles : enflure ou douleur soudaine dans les muscles		✓	
Saignements au niveau des articulations : articulation ankylosée (raide), sensible, chaude ou douloureuse		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Douleur abdominale	✓		
Néphropathie aux anticoagulants (lésions rénales graves causées par des médicaments anticoagulants) : saignements dans les reins parfois accompagnés de sang dans l'urine		✓	

empêchant les reins de fonctionner correctement.			
Étourdissement	✓		
Maux de tête	✓		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

- Conserver Reddy-Édoxaban à la température ambiante entre 15 et 30 °C.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Reddy-Édoxaban :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.drreddys.com), ou peut être obtenu en composant le 1 855 845-1739.

Le présent dépliant a été rédigé par Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Dernière révision : 13 mai 2025