FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oblonela 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Oblonela 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Oblonela 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Oblonela 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película de 15 mg contiene 15 mg de edoxabán (como tosilato monohidrato).

Oblonela 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película de 30 mg contiene 30 mg de edoxabán (como tosilato monohidrato).

Oblonela 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película de 60 mg contiene 60 mg de edoxabán (como tosilato monohidrato).

Excipiente con efecto conocido:
Glucosa monohidrato
Cada comprimido recubierto con película de 15 mg contiene 0,6364 mg de glucosa (como glucosa monohidrato)
Cada comprimido recubierto con película de 30 mg contiene 1,2729 mg de glucosa (como glucosa monohidrato)
Cada comprimido recubierto con película de 60 mg contiene 2,0366 mg de glucosa (como glucosa monohidrato)
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Oblonela 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, de color naranja y forma redonda, con la inscripción “15” grabada en una cara y lisos en la otra, con un diámetro de 6,6 mm ± 5 %.

Oblonela 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, de color rosa y forma redonda, con la inscripción “30” grabada en una cara y lisos en la otra, con un diámetro de 8,4 mm ± 5 %.

Oblonela 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo y forma redonda, con la inscripción “60” grabada en una cara y lisos en la otra, con un diámetro de 10,4 mm ± 5 %.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Oblonela está indicado en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos.

Oblonela está indicado en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y para la prevención de las recurrencias de la TVP y la EP en adultos (ver sección 4.4 para los pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Prevención del ictus y de la embolia sistémica
La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día.
El tratamiento con edoxabán en pacientes con FANV debe continuarse a largo plazo.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP (TEV)
La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día tras el uso inicial de un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días (ver sección 5.1). No se deben administrar simultáneamente edoxabán y el anticoagulante parenteral inicial.
La duración del tratamiento de la TVP y la EP (tromboembolismo venoso [TEV]), y la prevención de las recurrencias del TEV se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p. ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y la duración de tratamientos más prolongados se debe basar en los factores de riesgo permanentes o en la TVP o la EP idiopáticas.

Para la FANV y el TEV la dosis recomendada es de 30 mg de edoxabán una vez al día en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:

- Insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina 15-50 ml/min).
- Peso corporal bajo ≤60 kg.
- Uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.

Tabla 1: Resumen de la posología en la FANV y en el TEV (TVP y EP)

Guía de administración		
Dosis recomendada		60 mg de edoxabán una vez al día
Recomendación posológica para pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos		
Insuficiencia renal	*Moderada o grave (aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min)*	30 mg de edoxabán una vez al día
Peso corporal bajo	*≤ 60 kg*	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Inhibidores de la P-gp	*Ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol*	

Dosis olvidadas
Si se olvida una dosis de edoxabán, se debe tomar la dosis inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día de la forma recomendada. El paciente no debe tomar una dosis doble de la dosis prescrita en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Cambio de tratamiento a edoxabán y de edoxabán
El tratamiento anticoagulante continuado es importante en pacientes con FANV y TEV. Puede haber situaciones que justifiquen un cambio en el tratamiento anticoagulante (Tabla 2).

Tabla 2: Cambio de tratamiento anticoagulante en la FANV y el TEV (TVP y EP)

Cambio a edoxabán		
De	**A**	**Recomendación**
Antagonistas de la vitamina K (AVK)	Edoxabán	Interrumpir el tratamiento con AVK e iniciar edoxabán cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea ≤2,5.
Anticoagulantes orales que no son AVK • dabigatrán • rivaroxabán • apixabán	Edoxabán	Interrumpir el tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis del anticoagulante oral (ver sección 5.1).
Anticoagulantes parenterales	Edoxabán	No se deben administrar estos medicamentos simultáneamente. Anticoagulante subcutáneo (p. ej., heparina de bajo peso molecular, fondaparinux): interrumpir el anticoagulante subcutáneo e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis programada del anticoagulante subcutáneo.
		Heparina no fraccionada (HNF) intravenosa: interrumpir la perfusión e iniciar edoxabán 4 horas después.
Cambio de edoxabán		
De	**A**	**Recomendación**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Edoxabán	AVK	Existe la posibilidad de una anticoagulación incorrecta durante la transición de edoxabán a un AVK. Se debe asegurar la adecuada anticoagulación continua durante cualquier cambio a un anticoagulante alternativo. Opción oral: en pacientes que actualmente toman una dosis de 60 mg, administrar una dosis de edoxabán de 30 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK. En pacientes que actualmente toman una dosis de 30 mg (para uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal de moderada a grave [aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min], peso corporal bajo o uso de ciertos inhibidores de la P-gp), administrar una dosis de edoxabán de 15 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK. Los pacientes no deben tomar una dosis de carga de AVK a fin de alcanzar rápidamente un INR estable de entre 2 y 3. Se recomienda tener en cuenta la dosis de mantenimiento de AVK y si el paciente tomaba previamente un AVK o utilizar un algoritmo de tratamiento con AVK válido basado en el INR, de acuerdo con la práctica local. Una vez se alcance un INR ≥2,0, se debe interrumpir la administración de edoxabán. La mayoría de los pacientes (85 %) debe poder alcanzar un INR ≥2,0 en los 14 días siguientes a la administración concomitante de edoxabán y AVK. Tras 14 días se recomienda interrumpir la administración de edoxabán y continuar ajustando el tratamiento con AVK hasta alcanzar un INR de entre 2 y 3. Se recomienda que durante los primeros 14 días de tratamiento concomitante se determine el INR al menos 3 veces justo antes de tomar la dosis diaria de edoxabán para minimizar la influencia de edoxabán en las determinaciones del INR. El uso de edoxabán junto con AVK puede aumentar el INR tras la dosis de edoxabán hasta en un 46 %. Opción parenteral: interrumpir la administración de edoxabán y administrar un anticoagulante parenteral y AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán. Una vez se alcance un INR estable de ≥2,0, se debe interrumpir la administración del anticoagulante parenteral y continuar la administración de AVK
Edoxabán	Anticoagulantes orales que no son AVK	Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el anticoagulante no AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Edoxabán	Anticoagulantes parenterales	No se deben administrar estos medicamentos simultáneamente. Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el anticoagulante parenteral a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No es necesario reducir la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
Se debe evaluar la función renal a todos los pacientes calculando el aclaramiento de creatinina antes de iniciar el tratamiento con edoxabán para descartar a los pacientes con enfermedad renal terminal (es decir, aclaramiento de creatinina <15 ml/min), para usar la dosis correcta de edoxabán en los pacientes con aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min (30 mg una vez al día) y en los pacientes con aclaramiento de creatinina >50 ml/min (60 mg una vez al día) y cuando se decida utilizar edoxabán en los pacientes con aclaramiento de creatinina elevado (ver sección 4.4).

También se debe evaluar la función renal cuando se sospeche un cambio en la función renal durante el tratamiento (p. ej., hipovolemia, deshidratación y en caso de uso concomitante con ciertos medicamentos).

El método utilizado para calcular la función renal (aclaramiento de creatinina en ml/min) durante el desarrollo clínico de edoxabán fue el método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

- Para la creatinina en µmol/l:

$$\frac{1{,}23 \times (140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} \; (\times 0{,}85 \text{ si es mujer})}{\text{creatinina sérica [µmol/l]}}$$

- Para la creatinina en mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} \; (\times 0{,}85 \text{ si es mujer})}{72 \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}}$$

Se recomienda utilizar este método cuando se evalúe el aclaramiento de creatinina de los pacientes antes y durante el tratamiento con edoxabán.

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina >50-80 ml/min), la dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min), la dosis recomendada de edoxabán es de 30 mg una vez al día (ver sección 5.2).

No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) o en diálisis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática
Edoxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo de hemorragia clínicamente relevante (ver sección 4.3).

No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día (ver sección 5.2). Edoxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 4.4).

Los pacientes con las enzimas hepáticas elevadas (alanina-aminotransferasa [ALT] o aspartato-aminotransferasa [AST] >2 x veces el límite superior de la normalidad) o con la bilirrubina total ≥1,5 x veces el límite superior de la normalidad fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, edoxabán debe utilizarse con precaución en esta población (ver las secciones 4.4 y 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con edoxabán, se deben realizar pruebas de la función hepática.

Peso corporal
En pacientes con un peso corporal ≤60 kg, la dosis recomendada de edoxabán es de 30 mg una vez al día (ver sección 5.2).

Sexo
No es necesario reducir la dosis (ver sección 5.2).

Uso de Oblonela junto con inhibidores de la glucoproteína P (P-gp)
En pacientes que toman edoxabán junto con los siguientes inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol, la dosis recomendada de edoxabán es de 30 mg una vez al día (ver sección 4.5).
No es necesario reducir la dosis para el uso concomitante con amiodarona, quinidina o verapamilo (ver sección 4.5).
No se ha estudiado el uso de edoxabán con otros inhibidores de la P-gp, entre ellos los inhibidores de la proteasa del VIH.

Pacientes que se someten a cardioversión
Se puede iniciar o continuar el tratamiento con edoxabán en pacientes que puedan precisar cardioversión. Para la cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, se debe comenzar el tratamiento con edoxabán al menos **2 horas** antes de la cardioversión para garantizar una anticoagulación adecuada (ver las secciones 5.1 y 5.2). La cardioversión se debe realizar como máximo 12 horas después de la dosis de edoxabán el día del procedimiento.
Para todos los pacientes que se someten a cardioversión: antes de la cardioversión, se debe confirmar que el paciente ha tomado edoxabán de la forma prescrita. Las decisiones relacionadas con el comienzo y la duración del tratamiento se deben tomar siguiendo las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes que se someten a cardioversión.

Población pediátrica
No se recomienda el uso de edoxabán en niños y adolescentes, desde el nacimiento hasta los 18 años con un evento confirmado de TEV (EP y/o TVP), ya que no se ha establecido la eficacia. En las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 se describen los datos disponibles en pacientes con TEV.

Forma de administración

Vía oral.
Edoxabán puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

Para los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de Oblonela se pueden triturar y mezclar con agua o compota de manzana, y administrarse inmediatamente por vía oral (ver sección 5.2).

Alternativamente, los comprimidos de Oblonela se pueden triturar y suspender en una pequeña cantidad de agua, y administrarse inmediatamente mediante sonda nasogástrica o sonda de alimentación gástrica,

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

la cual se irrigará con agua posteriormente (ver sección 5.2). Para la administración a través de sondas enterales, ver la sección 6.6. Los comprimidos de Oblonela triturados son estables en agua y en compota de manzana durante un periodo de hasta 4 horas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sangrado activo clínicamente significativo.

Hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Hipertensión grave no controlada.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., HNF, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante oral (ver sección 4.2) o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central permeable (ver sección 4.5).

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Edoxabán 15 mg no está indicado como monoterapia, ya que puede dar lugar a una disminución de la eficacia. Solo está indicado en el proceso de cambio de edoxabán 30 mg (pacientes con uno o más factores clínicos de aumento de la exposición; ver la tabla 1) a AVK, junto con una dosis de AVK adecuada (ver la tabla 2, sección 4.2).

<u>Riesgo de hemorragia</u>
Edoxabán aumenta el riesgo de sangrado y puede causar sangrados graves potencialmente mortales. Al igual que otros anticoagulantes, se recomienda utilizar edoxabán con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de edoxabán se debe interrumpir si se produce una hemorragia grave (ver las secciones 4.8 y 4.9).

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que recibían edoxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8).
Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la tensión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El efecto anticoagulante de edoxabán no se puede controlar de manera fiable con análisis de laboratorio convencionales.
No se dispone de ningún antídoto específico para revertir el efecto de edoxabán (ver sección 4.9).

La hemodiálisis no contribuye de forma significativa a la eliminacion del edoxabán (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada
La administración conjunta de edoxabán y ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes de edad avanzada debe realizarse con precaución debido al riesgo potencialmente mayor de sangrado (ver sección 4.5).

Insuficiencia renal
En sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina >50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min pero sin someterse a diálisis) las áreas bajo la curva (AUC) plasmáticas aumentaron en un 32 %, 74 % y 72 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal (ver sección 4.2 para una reducción de la dosis).

No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con enfermedad renal terminal o en diálisis (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Función renal en pacientes con fibrilación auricular no valvular
Se observó una tendencia a una menor eficacia de edoxabán con el aumento del aclaramiento de creatinina en comparación con warfarina bien controlada (ver sección 5.1 para ENGAGE AF-TIMI 48 y los datos adicionales procedentes de E314 y ETNA-AF).

Se debe utilizar edoxabán en pacientes con fibrilación auricular no valvular y un aclaramiento de creatinina elevado únicamente después de una evaluación minuciosa del riesgo de eventos tromboembólicos y de sangrado del paciente.

Evaluación de la función renal: se debe vigilar el aclaramiento de creatinina al comienzo del tratamiento en todos los pacientes y posteriormente cuando esté clínicamente indicado (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática
No se recomienda edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Edoxabán se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2).

Los pacientes con enzimas hepáticas elevadas (ALT/AST >2 veces el límite superior de la normalidad) o con la bilirrubina total ≥1,5 veces el límite superior de la normalidad fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, edoxabán se debe utilizar con precaución en esta población (ver las secciones 4.2 y 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con edoxabán, se deben realizar pruebas de la función hepática. Se recomienda vigilar periódicamente la función hepática en los pacientes tratados con edoxabán durante más de 1 año.

Interrupción en caso de cirugía y otras intervenciones
Si se debe interrumpir la anticoagulación para reducir el riesgo de sangrado en intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos, se debe interrumpir la administración de edoxabán lo antes posible y preferiblemente un mínimo de 24 horas antes de la intervención.

A la hora de decidir si se debe retrasar un procedimiento hasta que hayan transcurrido 24 horas desde la última dosis de edoxabán, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar lo más pronto posible la administración de edoxabán después de la intervención quirúrgica u otros procedimientos, siempre que se haya establecido una hemostasia adecuada, teniendo en cuenta que el tiempo hasta el inicio del efecto terapéutico anticoagulante de edoxabán es de 1-2 horas. Si no se pueden tomar medicamentos orales durante o después de la

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

intervención quirúrgica, se debe contemplar la administración de un anticoagulante parenteral y luego cambiar a edoxabán oral una vez al día (ver sección 4.2).

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia
El uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia puede aumentar el riesgo de sangrado. Estos incluyen el AAS, los inhibidores plaquetarios $P2Y_{12}$, otros antitrombóticos, el tratamiento fibrinolítico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (ver sección 4.5).

Válvulas cardiacas protésicas y estenosis mitral de moderada a grave
No se ha estudiado edoxabán en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas, en pacientes durante los 3 primeros meses tras la implantación de una válvula cardiaca bioprotésica, con o sin fibrilación auricular, o en pacientes con estenosis mitral de moderada a grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de edoxabán en estos pacientes.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar
No se recomienda edoxabán como una alternativa a la HNF en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo
No se ha establecido la eficacia y seguridad de edoxabán en el tratamiento y/o prevención del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer activo.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico
No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como edoxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Parámetros de coagulación de laboratorio
Aunque el tratamiento con edoxabán no requiere una monitorización rutinaria, se puede calcular el efecto en la anticoagulación mediante un ensayo anti-factor Xa (anti-FXa) cuantitativo calibrado que puede ayudar en la toma de decisiones clínicas en situaciones concretas como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia (ver también la sección 5.2).

Edoxabán prolonga las pruebas de coagulación convencionales como el tiempo de protrombina (TP), el INR y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), como consecuencia de la inhibición del factor Xa (FXa). Sin embargo, los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica prevista son pequeños, están sujetos a un alto grado de variabilidad y no son útiles para controlar el efecto anticoagulante de edoxabán

Información sobre los excipientes

Oblonela contiene sodio.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Oblonela contiene glucosa
Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Edoxabán se absorbe predominantemente en el tracto gastrointestinal superior. Por lo tanto, es posible que los medicamentos o las enfermedades que aumenten el vaciado gástrico y la motilidad intestinal reduzcan la disolución y la absorción de edoxabán.

Inhibidores de la P-gp

Edoxabán es un sustrato del transportador de eflujo P-gp. En los estudios farmacocinéticos, la administración de edoxabán junto con los inhibidores de la P-gp ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol, quinidina o verapamilo produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de edoxabán. El uso de edoxabán junto con ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol requiere una reducción de la dosis a 30 mg una vez al día. Según los datos clínicos, el uso de edoxabán junto con quinidina, verapamilo o amiodarona no requiere ninguna reducción de la dosis (ver sección 4.2).
No se ha estudiado el uso de edoxabán con otros inhibidores de la P-gp, incluidos los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Se debe administrar la dosis de 30 mg de edoxabán una vez al día durante el uso concomitante con los siguientes inhibidores de la P-gp:

- *Ciclosporina:* la administración simultánea de una dosis única de 500 mg de ciclosporina con una dosis única de 60 mg de edoxabán aumentó el AUC y la concentración máxima en suero ($C_{máx)}$ de edoxabán en un 73 % y un 74 %, respectivamente.
- *Dronedarona:* la administración de 400 mg de dronedarona dos veces al día durante 7 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 5 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 85 % y un 46 %, respectivamente.
- *Eritromicina:* la administración de 500 mg de eritromicina cuatro veces al día durante 8 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 7 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 85 % y un 68 %, respectivamente.
- *Ketoconazol:* la administración de 400 mg de ketoconazol una vez al día durante 7 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 4 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 87 % y un 89 %, respectivamente.

Se recomienda la dosis de 60 mg de edoxabán una vez al día durante el uso concomitante con los siguientes inhibidores de la P-gp:

- *Quinidina:* la administración de 300 mg de quinidina una vez al día los días 1 y 4 y tres veces al día los días 2 y 3, junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 3, aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán durante 24 horas en un 77 % y un 85 %, respectivamente.
- *Verapamilo:* la administración de 240 mg de verapamilo una vez al día durante 11 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 10 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en aproximadamente un 53 %.
- *Amiodarona:* la administración de 400 mg de amiodarona una vez al día junto con 60 mg de edoxabán una vez al día aumentó el AUC en un 40 % y la $C_{máx}$ en un 66 %. Esto no se consideró clínicamente significativo. En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 en fibrilación auricular no valvular, los resultados de eficacia y seguridad fueron similares en los sujetos con y sin el uso concomitante de amiodarona.
- *Claritromicina:* la administración de claritromicina (500 mg dos veces al día) durante 10 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 9 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en aproximadamente un 53 % y un 27 %, respectivamente.

Inductores de la P-gp
La administración conjunta de edoxabán y el inductor de la P-gp rifampicina produjo una disminución del AUC media de edoxabán y una disminución de la vida media, con posibles disminuciones de sus efectos farmacodinámicos. El uso simultáneo de edoxabán y otros inductores de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una disminución de la concentración

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

plasmática de edoxabán. Edoxabán se debe utilizar con precaución cuando se administre junto con inductores de la P-gp.

Sustratos de la P-gp

Digoxina:

La administración de 60 mg de edoxabán una vez al día los días 1 a 14 con la administración conjunta de múltiples dosis diarias de 0,25 mg de digoxina dos veces al día (días 8 y 9) y de 0,25 mg una vez al día (días 10 a 14) aumentó la $C_{máx}$ de edoxabán en un 17 %, sin ningún efecto significativo en el AUC o en el aclaramiento renal en estado estacionario. Al examinar también los efectos de edoxabán en la farmacocinética de digoxina, la $C_{máx}$ de digoxina aumentó en un 28 % aproximadamente y el AUC en un 7 %. Esto no se consideró clínicamente relevante. No es necesario modificar la dosis cuando se administra edoxabán con digoxina.

Anticoagulantes, antiplaquetarios, AINE e ISRS/IRSN

Anticoagulantes:

La administración conjunta de edoxabán con otros anticoagulantes está contraindicada debido al aumento del riesgo de sangrado (ver sección 4.3).

AAS:

La administración conjunta de AAS (100 mg o 325 mg) y edoxabán aumentó el tiempo de sangrado respecto a cada uno de estos medicamentos solos. La administración conjunta de altas dosis de AAS (325 mg) aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de edoxabán en estado estacionario en un 35 % y un 32 %, respectivamente. No se recomienda el uso simultáneo crónico de altas dosis de AAS (325 mg) con edoxabán. La administración concomitante de dosis mayores de 100 mg de AAS debe realizarse únicamente con supervisión médica.

En los estudios clínicos se permitió el uso concomitante de AAS (dosis bajas ≤100 mg/día), otros antiplaquetarios y tienopiridinas y se produjo un aumento del sangrado mayor de aproximadamente 2 veces en comparación con el uso no concomitante, aunque la incidencia fue similar en los grupos de edoxabán y warfarina (ver sección 4.4). La administración conjunta de una dosis baja de AAS (≤100 mg) no afectó a la exposición máxima o total de edoxabán ni después de una dosis única ni en el estado estacionario.

Se puede administrar edoxabán conjuntamente con dosis bajas de AAS (≤100 mg/día).

Inhibidores plaquetarios:

En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 se permitió el uso concomitante de tienopiridinas (p. ej., clopidogrel) en monoterapia y produjo un aumento del sangrado clínicamente relevante, aunque el riesgo de sangrado fue menor con edoxabán que con warfarina (ver sección 4.4).

La experiencia relativa al uso de edoxabán con terapia de doble antiagregación o con fibrinolíticos es muy limitada.

AINE:

La administración conjunta de naproxeno y edoxabán aumentó el tiempo de sangrado respecto a cada uno de estos medicamentos solos. Naproxeno no tuvo ningún efecto en la $C_{máx}$ o en el AUC de edoxabán. En los estudios clínicos, la administración conjunta de AINE produjo un aumento del sangrado clínicamente relevante. No se recomienda el uso crónico de AINE con edoxabán.

ISRS/IRSN:

Al igual que sucede con otros anticoagulantes, existe la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de sangrado en caso de uso concomitante con ISRS o ISRN debido a su efecto descrito sobre las plaquetas (ver sección 4.4).

Efecto de edoxabán en otros medicamentos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Edoxabán aumentó la $C_{máx}$ de digoxina administrada simultáneamente en un 28 %; sin embargo, el AUC no se vio afectada. Edoxabán no tuvo ningún efecto en la $C_{máx}$ y el AUC de quinidina.

Edoxabán redujo la $C_{máx}$ y el AUC de verapamilo administrado simultáneamente en un 14 % y 16 %, respectivamente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con edoxabán.

Embarazo
No se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Debido a la posible toxicidad para la reproducción, el riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que edoxabán atraviesa la barrera placentaria, edoxabán está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia
No se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en mujeres en periodo de lactancia. Los datos en animales indican que edoxabán se excreta en la leche materna. Por lo tanto, edoxabán está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

Fertilidad
No se han realizado estudios específicos con edoxabán para evaluar los efectos sobre la fertilidad en seres humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de edoxabán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
El perfil de seguridad de edoxabán se basa en dos estudios de fase III (21105 pacientes con fibrilación auricular no valvular y 8292 pacientes con tromboembolismo venoso [trombosis venosa profunda y embolia pulmonar]) y en la experiencia poscomercialización.
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas con el tratamiento con edoxabán son epistaxis (7,7 %), hematuria (6,9 %) y anemia (5,3 %).

El sangrado puede producirse en cualquier lugar y puede ser grave e incluso mortal (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas
En la Tabla 3 se facilita un listado de las reacciones adversas de los dos estudios pivotales de fase III en pacientes con TEV y con FANV combinadas para las dos indicaciones y las reacciones adversas farmacológicas identificadas en el ámbito poscomercialización. Las reacciones adversas están clasificadas conforme a la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias de MedDRA, y conforme a la siguiente convención de frecuencia: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Listado de las reacciones adversas de los estudios de FANV y TEV

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Reacción anafiláctica	Raras
Edema alérgico	Raras
Trastornos del sistema nervioso	
Mareo	Frecuentes
Cefalea	Frecuentes
Hemorragia intracraneal	Poco frecuentes
Hemorragia subaracnoidea	Raras
Trastornos oculares	
Hemorragia conjuntival/escleral	Poco frecuentes
Hemorragia intraocular	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	
Hemorragia pericárdica	Raras
Trastornos vasculares	
Otra hemorragia	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Frecuentes
Hemoptisis	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Dolor abdominal	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal inferior	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal superior	Frecuentes
Hemorragia oral/faríngea	Frecuentes
Náuseas	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Raras
Trastornos hepatobiliares	
Bilirrubina en sangre elevada	Frecuentes
Gamma glutamiltransferasa elevada	Frecuentes
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	Poco frecuentes
Transaminasa elevada	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia en tejido blando cutáneo	Frecuentes

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Erupción	Frecuentes
Prurito	Frecuentes
Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemorragia intramuscular (sin síndrome compartimental)	Raras
Hemorragia intraarticular	Raras
Trastornos renales y urinarios	
Hematuria macroscópica/hemorragia uretral	Frecuentes
Nefropatía relacionada con la anticoagulación	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Hemorragia vaginal[1]	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Hemorragia en la zona de punción	Frecuentes
Exploraciones complementarias	
Prueba de función hepática anormal	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Hemorragia en la zona de cirugía	Poco frecuentes
Hemorragia subdural	Raras
Hemorragia por procedimiento médico	Raras

[1] Las tasas de notificación se basan en la población femenina de los estudios clínicos. El sangrado vaginal se notificó con frecuencia en mujeres menores de 50 años, mientras que fue poco frecuente en mujeres mayores de 50 años.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Anemia hemorrágica
Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de edoxabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia poshemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (ver sección 4.9). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que recibían edoxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes como, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con medicamentos que afecten a la hemostasia (ver sección 4.4). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o "shock" de causa desconocida.
Se han notificado con edoxabán complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debida a hipoperfusión, o nefropatía relacionada con la anticoagulación. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Población pediátrica
Se evaluó la seguridad de edoxabán en dos estudios de fase III (Hokusai VTE PEDIATRICS y ENNOBLE-ATE) en pacientes pediátricos, desde el nacimiento hasta los 18 años con TEV (286

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

pacientes, 145 tratados con edoxabán) y cardiopatías con riesgo de eventos trombóticos (167 pacientes, 109 tratados con edoxabán). En general, el perfil de seguridad en los niños fue similar al de la población de pacientes adultos (ver la Tabla 3). En total, el 16,6 % de los pacientes pediátricos tratados con edoxabán contra el TEV presentaron reacciones adversas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La sobredosis con edoxabán puede producir hemorragias. La experiencia con casos de sobredosis es muy limitada.

No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de edoxabán.

Se puede considerar la administración temprana de carbón activado en caso de sobredosis por edoxabán para reducir la absorción. Esta recomendación se basa en el tratamiento estándar de sobredosis por medicamentos y en los datos disponibles con compuestos similares, ya que el uso de carbón activado para reducir la absorción de edoxabán no se ha estudiado específicamente en el programa clínico de edoxabán.

Tratamiento de la hemorragia

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con edoxabán, se debe retrasar la siguiente administración de edoxabán o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Edoxabán tiene una vida media de entre 10 y 14 horas aproximadamente (ver sección 5.2). Las medidas terapéuticas se deben individualizar según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo, en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reposición de líquidos, soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o de la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

En caso de hemorragia potencialmente mortal que no se pueda controlar con medidas tales como transfusiones o hemostasia, la administración de un concentrado de complejo de protrombina (CCP) de 4 factores a 50 UI/kg ha demostrado revertir los efectos de edoxabán 30 minutos después de finalizar la perfusión.

Asimismo, se puede considerar la administración de factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, hay una experiencia clínica limitada con el uso de este producto en pacientes que reciben edoxabán.

Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de edoxabán.

No hay experiencia con antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido aminocaproico) en pacientes tratados con edoxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con hemostáticos sistémicos (desmopresina, aprotinina) en pacientes tratados con edoxabán. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que edoxabán sea dializable.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores directos del factor Xa; código ATC: B01AF03

Mecanismo de acción
Edoxabán es un inhibidor altamente selectivo, directo y reversible del FXa, la serina proteasa que se encuentra en la última vía común de la cascada de coagulación. Edoxabán inhibe el FXa libre y la actividad de la protrombinasa. La inhibición del FXa en la cascada de coagulación reduce la producción de trombina, prolonga el tiempo de coagulación y reduce el riesgo de formación de trombos.

Efectos farmacodinámicos
Edoxabán produce un inicio rápido de los efectos farmacodinámicos en 1 a 2 horas, lo que corresponde con la exposición máxima ($C_{máx}$) de edoxabán. Los efectos farmacodinámicos determinados mediante el ensayo de anti-FXa son predecibles y están relacionados con la dosis y la concentración de edoxabán. Como consecuencia de la inhibición del FXa, edoxabán también prolonga el tiempo de coagulación en pruebas como el TP y el TTPa. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación son los de esperar con la dosis terapéutica; sin embargo, estos cambios son pequeños, están sujetos a una gran variabilidad y no son útiles para controlar el efecto anticoagulante de edoxabán.

Efectos en los marcadores de coagulación al cambiar de rivaroxabán, dabigatrán o apixabán a edoxabán
En los estudios de farmacología clínica, los sujetos sanos recibieron 20 mg de rivaroxabán una vez al día, 150 mg de dabigatrán dos veces al día o 5 mg de apixabán dos veces al día, seguidos de una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 4. Se determinó el efecto en el TP y en otros biomarcadores de coagulación (p. ej., anti-FXa, TTPa). Tras cambiar a edoxabán el día 4, el TP fue equivalente al del día 3 con rivaroxabán y apixabán. En el caso de dabigatrán se observó una mayor actividad del TTPa tras la administración de edoxabán con el tratamiento previo con dabigatrán en comparación con la actividad observada tras el tratamiento con edoxabán solo. Se considera que esto se debe al efecto residual del tratamiento con dabigatrán; sin embargo, esto no dio lugar a una prolongación del tiempo de sangrado.
En función de estos datos, al cambiar de estos anticoagulantes a edoxabán, la primera dosis de edoxabán se puede iniciar a la hora de la siguiente dosis programada del anticoagulante previo (ver sección 4.2).

Eficacia clínica y seguridad

Prevención del ictus y de la embolia sistémica
El programa clínico de edoxabán en la fibrilación auricular fue diseñado para demostrar la eficacia y la seguridad en dos grupos de dosis de edoxabán en comparación con warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en sujetos con FANV y con riesgo de moderado a alto de ictus y de eventos embólicos sistémicos (EES).

En el estudio pivotal ENGAGE AF-TIMI 48 (un estudio dirigido a eventos, de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y de grupos paralelos), 21 105 sujetos, con una puntuación media de 2,8 en insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥75 años, diabetes mellitus, ictus ($CHADS_2$), fueron aleatorizados al grupo de tratamiento de 30 mg de edoxabán una vez al día o al grupo de tratamiento de 60 mg de edoxabán una vez al día o a warfarina. Se redujo la dosis a la mitad a los sujetos de los dos grupos de tratamiento con edoxabán si presentaban uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), peso corporal bajo (≤60 kg) o uso simultáneo de inhibidores específicos de la P-gp (verapamilo, quinidina, dronedarona).

La variable principal de eficacia fue la combinación de ictus y EES. Las variables secundarias de eficacia incluyeron: la combinación de ictus, EES y mortalidad cardiovascular; eventos adversos cardiovasculares mayores, que es la combinación de infarto de miocardio (IM) no mortal, ictus no mortal, EES no mortal y

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

muerte por causas cardiovasculares o sangrado; y la combinación de ictus, EES y mortalidad por todas las causas.

La mediana de exposición al medicamento del estudio en los grupos de tratamiento de 60 mg y 30 mg de edoxabán fue de 2,5 años. La mediana de seguimiento del estudio en los grupos de tratamiento de 60 mg y 30 mg de edoxabán fue de 2,8 años. La mediana de exposición en años-sujeto fue de 15 471 y 15 840 en los grupos de tratamiento de 60 mg y 30 mg, respectivamente; y la mediana de seguimiento en años-sujeto fue de 19 191 y 19 216 en los grupos de tratamiento de 60 mg y 30 mg, respectivamente.

En el grupo de warfarina, la mediana de TTR (tiempo en rango terapéutico, INR de 2,0 a 3,0) fue del 68,4 %.

El análisis principal de eficacia tenía como objeto demostrar la no inferioridad de edoxabán frente a warfarina con respecto al primer ictus o EES que ocurriera durante el tratamiento o en los 3 días siguientes a la última dosis tomada en la población por intención de tratar modificada (mITT). La dosis de 60 mg de edoxabán no fue inferior a warfarina en la variable principal de valoración de eficacia de ictus o de EES (el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 97,5 % del *hazard ratio* (HR) estaba por debajo del margen de no inferioridad de 1,38 previamente especificado (Tabla 4).

Tabla 4: Ictus y EES en el estudio ENGAGE AF–TIMI 48 (mITT, durante el tratamiento)

Variable principal de valoración	**Edoxabán 60 mg (dosis reducida de 30 mg) (N = 7012)**	**Warfarina (N = 7012)**
Primer ictus/EES[a]		
n	182	232
Tasa de eventos (%/año)[b]	1,18	1,50
HR (IC del 97,5 %)	0,79 (0,63-0,99)	
Valor p para no inferioridad[c]	<0,0001	
Primer ictus isquémico		
n	135	144
Tasa de eventos (%/año)[b]	0,87	0,93
HR (IC del 95 %)	0,94 (0,75-1,19)	
Primer ictus hemorrágico		
n	40	76
Tasa de eventos (%/año)[b]	0,26	0,49
HR (IC del 95 %)	0,53 (0,36-0,78)	
Primer EES		
n (%/año)[a]	8 (0,05)	13 (0,08)
HR (IC del 95 %)	0,62 (0,26-1,50)	

Abreviaturas: HR = *hazard ratio* frente a warfarina, IC = intervalo de confianza, n = número de eventos, mITT = intención de tratar modificada, N = número de sujetos en la población mITT, EES = evento embólico sistémico.

[a] Un sujeto puede estar representado en múltiples filas.

[b] La tasa de eventos (%/año) se calcula como el número de eventos/sujeto-año de exposición.

[c] El valor p bilateral se basa en el margen de no inferioridad de 1,38.

Durante el periodo global del estudio en la población ITT (grupo de análisis para demostrar la superioridad), se adjudicaron ictus o EES en 296 sujetos del grupo de 60 mg de edoxabán (1,57 % al año) y 337 sujetos del grupo de warfarina (1,80 % al año). En comparación con los sujetos tratados con warfarina, el *hazard ratio* (HR) en el grupo de 60 mg de edoxabán fue de 0,87 (IC del 99 %: 0,71-1,07, p = 0,08 para la superioridad).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En los análisis de subgrupos, en los sujetos del grupo de tratamiento de 60 mg a quienes se redujo la dosis a 30 mg en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 (por peso corporal ≤60 kg, insuficiencia renal moderada o uso simultáneo de inhibidores de la P-gp), la tasa de eventos fue del 2,29 % al año para la variable principal de valoración, en comparación con una tasa del 2,66 % al año en los sujetos equiparados del grupo de warfarina (HR [IC del 95 %]: 0,86 [0,66-1,13]).

Los resultados de eficacia en los principales subgrupos previamente especificados (con reducción de la dosis en caso necesario), incluidos edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, antecedentes de ictus o de ataque isquémico transitorio, diabetes e inhibidores de la P-gp, fueron en general coherentes con los resultados de eficacia principales en la población global estudiada en el ensayo.

El HR (60 mg de edoxabán frente a warfarina) para la variable principal de valoración en los centros con un tiempo medio menor de INR en el intervalo terapéutico (INR TTR) para warfarina fue de 0,73-0,80 para los 3 cuartiles más bajos (INR TTR ≤57,7 % a ≤73,9 %). Fue de 1,07 en los centros con el mejor control del tratamiento con warfarina (4º cuartil con >73,9 % de los valores de INR en el intervalo terapéutico).

Se observó una interacción estadísticamente significativa entre el efecto de edoxabán frente a warfarina en la variable principal del estudio (ictus/EES) y en la función renal (valor p 0,0042; mITT, periodo global del estudio).

En la Tabla 5 se muestra el número de ictus isquémicos/EES según la categoría de aclaramiento de creatinina en pacientes con fibrilación auricular no valvular en ENGAGE AF-TIMI 48. Se observa una disminución de la tasa de eventos con el aumento del aclaramiento de creatinina en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 5: Número de ictus isquémicos/EES según la categoría de aclaramiento de creatinina en ENGAGE AF-TIMI 48, periodo global del estudio en el conjunto de análisis mITT

Subgrupo de aclaramiento de creatinina (ml/min)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarina (N = 7012)			
	n	Número de eventos	Tasa de eventos (%/año)	n	Número de eventos	Tasa de eventos (%/año)	HR (IC del 95 %)
≥ 30 a ≤ 50	1302	63	1,89	1305	67	2,05	0,93 (0,66, 1.31)
> 50 a ≤ 70	2093	85	1,51	2106	95	1,70	0,88 (0,66, 1.18)
> 70 a ≤ 90	1661	45	0,99	1703	50	1,08	0,92 (0,61, 1.37)
> 90 a ≤ 110	927	27	1,08	960	26	0,98	1,10 (0,64, 1.89)
> 110 a ≤ 130	497	14	1,01	469	10	0,78	1,27 (0,57, 2.85)
> 130	462	10	0,78	418	3	0,25	--*

Abreviaturas: N = número de sujetos en la población mITT en el periodo global del estudio; mITT = población por intención de tratar modificada; n = número de pacientes en el subgrupo; HR = *hazard ratio* frente a warfarina; IC = intervalo de confianza.
*HR no computado si el número de eventos es <5 en un grupo de tratamiento.
Dentro de los subgrupos de función renal, los resultados de las variables de valoración secundarias de eficacia fueron coherentes con los de la variable de valoración principal.

Las pruebas de superioridad se realizaron en el periodo global del estudio en la población por intención de tratar.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se produjeron casos de ictus y EES en menos sujetos del grupo de tratamiento con 60 mg de edoxabán que en el grupo de warfarina (1,57 % y 1,80 % al año, respectivamente), con un HR de 0,87 (IC del 99 %: 0,71-1,07, p = 0,0807 para superioridad).

En las variables de valoración compuestas previamente especificadas para la comparación entre el grupo de tratamiento de 60 mg de edoxabán y el grupo de warfarina, el HR (IC del 99 %) para ictus, EES y mortalidad cardiovascular fue de 0,87 (0,76-0,99), para eventos adversos cardiovasculares mayores fue de 0,89 (0,78-1,00) y para ictus, EES y mortalidad por todas las causas fue de 0,90 (0,80-1,01).

Los resultados de mortalidad por todas las causas (muertes adjudicadas) en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 fueron de 769 (3,99 % por año) en los sujetos que recibieron 60 mg de edoxabán (dosis reducida de 30 mg) en comparación con 836 (4,35 % por año) con warfarina (HR [IC del 95 %]: 0,91 [0,83-1,01]).
Mortalidad por todas las causas (muertes adjudicadas) según subgrupo renal (edoxabán frente a warfarina): aclaramiento de creatinina 30 a ≤50 ml/min (HR [IC del 95 %]: 0,81 [0,68-0,97]); aclaramiento de creatinina >50 a <80 ml/min (HR [IC del 95 %]: 0,87 (0,75-1,02]); aclaramiento de creatinina ≥80 ml/min (HR [IC del 95 %]: 1,15 [0,95-1,40]).

La dosis de 60 mg de edoxabán (dosis reducida de 30 mg) produjo una menor tasa de mortalidad cardiovascular en comparación con warfarina (HR [IC del 95 %]: 0,86 [0,77-0,97]).
Datos de eficacia adjudicados de mortalidad cardiovascular según subgrupo renal (edoxabán frente a warfarina): aclaramiento de creatinina 30 a ≤50 ml/min (HR [IC del 95 %]: 0,80 [0,65-0,99]); aclaramiento de creatinina >50 a <80 ml/min (HR [IC del 95 %]: 0,75 [0,62-0,90]); aclaramiento de creatinina ≥80 ml/min (HR [IC del 95 %]: 1,16 [0,92-1,46]).

La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor.

En comparación con el grupo de warfarina hubo una reducción significativa del riesgo en el grupo de tratamiento de 60 mg de edoxabán del sangrado mayor (2,75 % y 3,43 % al año, respectivamente) (HR [IC del 95 %]: 0,80 [0,71-0,91]; p = 0,0009), hemorragia intracraneal (0,39 % y 0,85 % al año, respectivamente) (HR [IC del 95 %]: 0,47 [0,34-0,63]; p <0,0001) y otros tipos de sangrado (Tabla 6).

La reducción de los sangrados mortales fue también significativa en el grupo de tratamiento de 60 mg de edoxabán en comparación con el grupo de warfarina (0,21 % y 0,38 %) (HR [IC del 95 %]: 0,55 [0,36-0,84]; p = 0,0059 para superioridad), principalmente debido a la reducción de los sangrados intracraneales mortales (HR [IC del 95 %]: 0,58 [0,35-0,95]; p = 0,0312).

Tabla 6: Eventos hemorrágicos en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48: análisis de seguridad durante el tratamiento

	Edoxabán 60 mg (dosis reducida de 30 mg) (N = 7012)	**Warfarina (N = 7012)**
Sangrado mayor		
n	418	524
Tasa de eventos (%/año)[a]	2,75	3,43
HR (IC del 95 %)	0,80 (0,71-0,91)	
Valor p	0,0009	
Hemorragia intracraneal[b]		
n	61	132
Tasa de eventos (%/año)[a]	0,39	0,85
HR (IC del 95 %)	0,47 (0,34-0,63)	
Sangrado mortal		
n	32	59

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tasa de eventos (%/año)[a]	0,21	0,38
HR (IC del 95 %)	0,55 (0,36-0,84)	
Sangrado no mayor clínicamente relevante		
n	1214	1396
Tasa de eventos (%/año)[a]	8,67	10,15
HR (IC del 95 %)	0,86 (0,80-0,93)	
Cualquier sangrado confirmado[c]		
n	1865	2114
Tasa de eventos (%/año)[a]	14,15	16,40
HR (IC del 95 %)	0,87 (0,82-0,92)	

Abreviaturas: HR = *hazard ratio* frente a warfarina, IC = intervalo de confianza, n = número de sujetos con eventos, N = número de sujetos en la población de seguridad.

[a] La tasa de eventos (%/año) se calcula como el número de eventos/sujeto-año de exposición.

[b] La hemorragia intracraneal incluye el ictus hemorrágico primario, la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia epidural/subdural y el ictus isquémico con conversión a hemorragia mayor. El número de hemorragias intracraneales incluye todas las hemorragias intracraneales notificadas en los cuadernos de recogida de datos electrónicos (CRDe) de sangrados cerebrovasculares y no intracraneales adjudicados y confirmados por los adjudicadores.

[c] "Cualquier sangrado confirmado" incluye los que el adjudicador definió como clínicamente evidentes.

Nota: un sujeto puede estar incluido en múltiples subcategorías si presentó un evento de dichas categorías.
En el análisis se incluye el primer evento de cada categoría.

En las Tablas 7, 8 y 9 se muestra el número de sangrados mayores, sangrados mortales y hemorragias intracraneales, respectivamente, según la categoría de aclaramiento de creatinina en pacientes con fibrilación auricular no valvular en ENGAGE AF-TIMI 48. Se observa una disminución de la tasa de eventos con el aumento del aclaramiento de creatinina en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 7: Número de eventos de sangrado mayor según la categoría de aclaramiento de creatinina en ENGAGE AF-TIMI 48, análisis de seguridad durante el tratamiento[a]

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

Tabla 8: Número de eventos de sangrado mortal según la categoría de aclaramiento de creatinina en ENGAGE AF-TIMI 48, análisis de seguridad durante el tratamiento[a]

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Subgrupo de aclaramiento de creatinina (ml/min)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarina (N = 7012)			
	n	Número de eventos	Tasa de eventos (%/año)	n	Número de eventos	Tasa de eventos (%/año)	HR (IC del 95 %)
≥30 a ≤50	1302	9	0,36	1305	18	0,72	0,51 (0,23, 1,14)
>50 a ≤70	2093	8	0,18	2106	23	0,50	0,35 (0,16, 0,79)
>70 a ≤90	1661	10	0,26	1703	9	0,23	1,14 (0,46, 2,82)
>90 a ≤110	927	2	0,09	960	3	0,13	--*
>110 a ≤130	497	1	0,08	469	5	0,44	--*
>130	462	2	0,18	418	0	0,00	--*

Tabla 9: Número de eventos de hemorragia intracraneal según la categoría de aclaramiento de creatinina en ENGAGE AF-TIMI 48, análisis de seguridad durante el tratamiento[a]

Subgrupo de aclaramiento de creatinina (ml/min)	Edoxabán 60 mg (N = 7012)			Warfarina (N = 7012)			
	n	Número de eventos	Tasa de eventos (%/año)	n	Número de eventos	Tasa de eventos (%/año)	HR (IC del 95 %)
≥30 a ≤50	1302	16	0,64	1305	35	1,40	0,45 (0,25, 0,81)
>50 a ≤70	2093	19	0,42	2106	51	1,10	0,38 (0,22, 0,64)
>70 a ≤90	1661	17	0,44	1703	35	0,89	0,50 (0,28, 0,89)
>90 a ≤110	927	5	0,23	960	6	0,26	0,87 (0,27, 2,86)
>110 a ≤130	497	2	0,17	469	3	0,26	--*
>130	462	1	0,09	418	1	0,10	--*

Abreviaturas: N = número de sujetos en la población mITT en el periodo global del estudio; mITT = población por intención de tratar modificada, n = número de pacientes en el subgrupo; HR = *hazard ratio* frente a warfarina; IC = intervalo de confianza.
*HR no computado si el número de eventos es <5 en un grupo de tratamiento.
[a] Durante el tratamiento: Tiempo desde la primera dosis del medicamento del estudio hasta la última dosis más 3 días.

En los análisis de subgrupos, en los sujetos del grupo de tratamiento de 60 mg a quienes se redujo la dosis a 30 mg en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 por peso corporal ≤60 kg, insuficiencia renal moderada o uso simultáneo de inhibidores de la P-gp, 104 (3,05 % al año) de los sujetos con la dosis reducida de 30 mg de edoxabán y 166 (4,85 % al año) de los sujetos con la dosis reducida de warfarina presentaron un evento de sangrado mayor (HR [IC del 95 %]: 0,63 [0,50-0,81]).

En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 hubo una mejora significativa en el resultado clínico neto (primer ictus, EES, sangrado mayor o mortalidad por todas las causas; población por intención de tratar modificada [mITT], periodo global del estudio) a favor de edoxabán, HR (IC del 95 %): 0,89 (0,83-0,96); p = 0,0024, al comparar el grupo de tratamiento de 60 mg de edoxabán con warfarina.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP (TEV)
El programa clínico de edoxabán en el tromboembolismo venoso fue diseñado para demostrar la eficacia y la seguridad de edoxabán en el tratamiento de la TVP y la EP y en la prevención de las recurrencias de la TVP y la EP.

En el estudio pivotal Hokusai-VTE, 8292 sujetos fueron aleatorizados para recibir tratamiento inicial con heparina (enoxaparina o heparina no fraccionada) seguida de 60 mg de edoxabán una vez al día o el

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

comparador. En el grupo del comparador, los sujetos recibieron tratamiento inicial con heparina de forma simultánea con warfarina, ajustado hasta un INR objetivo de 2,0 a 3,0, seguido de warfarina sola. La duración del tratamiento fue de 3 a 12 meses, determinada por el investigador en función de las características clínicas del paciente.

La mayoría de los pacientes tratados con edoxabán eran caucásicos (69,6 %) y asiáticos (21,0 %); el 3,8 % eran de raza negra y el 5,3 % fueron clasificados como "Otra raza".

La duración del tratamiento fue de 3 meses como mínimo en 3718 sujetos (91,6 %) con edoxabán frente a 3727 sujetos (91,4 %) con warfarina; de 6 meses como mínimo en 3495 sujetos (86,1 %) con edoxabán frente a 3491 sujetos (85,6 %) con warfarina; y de 12 meses en 1643 sujetos (40,5 %) con edoxabán frente a 1659 sujetos (40,4 %) con warfarina.

La variable principal de eficacia fue la recurrencia del tromboembolismo venoso sintomático, definido como la combinación de recurrencia de la TVP sintomática, EP sintomática no mortal y EP mortal en los sujetos durante el periodo del estudio de 12 meses. Las variables secundarias de eficacia incluyeron el resultado clínico compuesto de recurrencia del tromboembolismo venoso y mortalidad por todas las causas.

Se utilizó una dosis de 30 mg de edoxabán una vez al día en los sujetos con uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min); peso corporal ≤60 kg; uso concomitante de inhibidores específicos de la P-gp.

En el estudio Hokusai-VTE (Tabla 10) edoxabán demostró ser no inferior a warfarina en la variable principal de eficacia, recurrencia del tromboembolismo venoso, que ocurrió en 130 de los 4118 sujetos (3,2 %) del grupo de edoxabán frente a 146 de los 4122 sujetos (3,5 %) del grupo de warfarina (HR [IC del 95 %]: 0,89 [0,70-1,13]; p <0,0001 para no inferioridad). En el grupo de warfarina, la mediana de TTR (INR de 2,0 a 3,0) fue del 65,6 %. De los sujetos que tenían EP (con o sin TVP), 47 sujetos (2,8 %) con edoxabán y 65 sujetos (3,9 %) con warfarina presentaron recurrencia del tromboembolismo venoso (HR [IC del 95 %]: 0,73 [0,50-1,06]).

Tabla 10: Resultados de eficacia del estudio Hokusai-VTE: población mITT, periodo global del estudio

Variable principal [a]	**Edoxabán 60 mg (dosis reducida de 30 mg) (N = 4118)**	**Warfarina (N = 4122)**	**Edoxabán frente a warfarina HR (IC del 95 %)[b] Valor p[c]**
Todos los sujetos con recurrencia del tromboembolismo venoso (TEV) sintomático [c] , n (%)	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 (0,70-1,13) valor p <0,0001 (no inferioridad)
EP con o sin TVP	73 (1,8)	83 (2,0)	
EP mortal o muerte en la que no se puede descartar la EP	24 (0,6)	24 (0,6)	
EP no mortal	49 (1,2)	59 (1,4)	
TVP solo	57 (1,4)	63 (1,5)	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; TVP = trombosis venosa profunda; mITT = intención de tratar modificada; HR = *hazard ratio* frente a warfarina; n = número de sujetos con eventos;
N = número de sujetos en la población mITT; EP = embolia pulmonar; TEV = tromboembolismo venoso.

[a] La variable principal de valoración de eficacia es el TEV sintomático recurrente adjudicado (es decir, la variable de valoración compuesta de TVP, EP no mortal y EP mortal).

[b] El HR y el IC bilateral se basan en el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, que incluye el tratamiento y los siguientes factores de estratificación de la aleatorización como covariables:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

diagnóstico inicial (EP con o sin TVP, TVP solo), factores de riesgo basales (factores temporales, todos los demás) y la necesidad de la dosis de 30 mg de edoxabán/placebo de edoxabán en la aleatorización (sí/no).

[c] El valor p es para el margen de no inferioridad de 1,5 previamente especificado.

En los sujetos a quienes se redujo la dosis a 30 mg (predominantemente peso corporal bajo o función renal) 15 sujetos (2,1 %) con edoxabán y 22 (3,1 %) con warfarina presentaron recurrencia del tromboembolismo venoso (HR [IC del 95 %]: 0,69 [0,36-1,34]).

La variable de valoración compuesta secundaria de recurrencia del tromboembolismo venoso y mortalidad por todas las causas ocurrió en 138 sujetos (3,4 %) del grupo de edoxabán y en 158 sujetos (3,9 %) del grupo de warfarina (HR [IC del 95 %]: 0,87 [0,70-1,10]).

Los resultados de mortalidad por todas las causas (muertes adjudicadas) en el estudio Hokusai-VTE fueron de 136 (3,3 %) para los sujetos tratados con 60 mg de edoxabán (dosis reducida de 30 mg) en comparación con 130 (3,2 %) con warfarina.

En un análisis de subgrupos previamente especificados de sujetos con EP, se identificó que 447 (30,6 %) y 483 (32,2 %) de los sujetos tratados con edoxabán y warfarina, respectivamente, tenían EP y un valor del fragmento N terminal del precursor del péptido natriurético de tipo B (NT-proBNP) ≥500 pg/ml. La variable principal de eficacia se produjo en 14 (3,1 %) y 30 (6,2 %) de los sujetos tratados con edoxabán y warfarina, respectivamente (HR [IC del 95 %]: 0,50 [0,26-0,94]).

Los resultados de eficacia en los principales subgrupos previamente especificados (con reducción de la dosis en caso necesario), incluidos edad, peso corporal, sexo y estado de la función renal, fueron coherentes con los resultados de eficacia principales de la población global estudiada en el ensayo.

La variable principal de seguridad fue el sangrado clínicamente relevante (mayor o no mayor clínicamente relevante).

En la Tabla 11 se resumen los eventos hemorrágicos adjudicados en el conjunto de análisis de la seguridad durante el periodo de tratamiento.
Hubo una reducción significativa del riesgo en el grupo de edoxabán en comparación con warfarina en la variable principal de seguridad de sangrado clínicamente relevante, una combinación de sangrado mayor o sangrado no mayor clínicamente relevante, que ocurrió en 349 de los 4118 sujetos (8,5 %) del grupo de edoxabán y en 423 de los 4122 sujetos (10,3 %) del grupo de warfarina (HR [IC del 95 %]: 0,81 [0,71-0,94]; p = 0,004 para superioridad).

Tabla 11: Eventos de sangrado en el estudio Hokusai-VTE - Análisis de la seguridad durante el periodo en tratamiento[a]

	Edoxabán 60 mg (dosis reducida de 30 mg) (N = 4118)	**Warfarina (N = 4122)**
Sangrado clínicamente relevante (mayor y no mayor clínicamente relevante),[b] n (%)		
n	349 (8,5)	423 (10,3)
HR (IC del 95 %)	0,81 (0,71-0,94)	
Valor p	0,004 (para superioridad)	
Sangrado mayor n (%)		
n	56 (1,4)	66 (1,6)
HR (IC del 95 %)	0,84 (0,59-1,21)	
Hemorragia intracraneal mortal	0	6 (0,1)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Hemorragia intracraneal no mortal	5 (0,1)	12 (0,3)
Sangrado no mayor clínicamente relevante		
n	298 (7,2)	368 (8,9)
HR (IC del 95 %)	0,80 (0,68-0,93)	
Todos los sangrados		
n	895 (21,7)	1056 (25,6)
HR (IC del 95 %)	0,82 (0,75-0,90)	

Abreviaturas: HR = *hazard ratio* frente a warfarina; IC = intervalo de confianza; N = número de sujetos en la población de seguridad; n = número de eventos

[a] Periodo en tratamiento: tiempo desde la primera dosis del medicamento del estudio hasta la última dosis más 3 días.

[b] Variable principal de seguridad: sangrado clínicamente relevante (compuesto de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante).

En los análisis de subgrupos, en los sujetos a quienes se redujo la dosis a 30 mg en el estudio Hokusai-VTE por peso corporal ≤60 kg, insuficiencia renal moderada o uso simultáneo de inhibidores de la P-gp, 58 (7,9 %) de los sujetos con la dosis reducida de 30 mg de edoxabán y 92 (12,8 %) de los sujetos de warfarina presentaron un evento de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante (HR [95 %]: 0,62 [0,44, 0,86]).

En el estudio Hokusai-VTE, el HR (IC del 95 %) del resultado clínico neto (recurrencia del tromboembolismo venoso, sangrado mayor o mortalidad por todas las causas; población mITT, periodo global del estudio) fue de 1,00 (0,85, 1,18) al comparar edoxabán con warfarina.

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV y aclaramiento de la creatinina elevado (aclaramiento de la creatinina >100 ml/min)

Se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado y específico (E314) en 607 pacientes con FANV y aclaramiento de la creatinina elevado (aclaramiento de la creatinina >100 ml/min determinado con el método de Cockcroft-Gault) con el objetivo principal de evaluar la farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD) de una pauta posológica de 60 mg de edoxabán una vez al día frente a 75 mg una vez al día. Además de la variable de valoración principal de FC/FD, el estudio incluyó la evaluación de las variables clínicas de ictus y sangrado durante un periodo de tratamiento de 12 meses.

Una dosis de 75 mg de edoxabán una vez al día en el subgrupo de aclaramiento de la creatinina elevado (>100 ml/min) proporcionó un aumento en la exposición de ~25 % en comparación con una dosis de 60 mg de edoxabán una vez al día como se había previsto.

El número de sujetos que presentaron la variable de valoración compuesta adjudicada de eventos de eficacia de ictus/ataque isquémico transitorio (AIT)/evento embólico sistémico (EES) fue limitado e incluyó 2 eventos de ictus en el grupo de 60 mg de edoxabán (0,7 %; IC del 95 %: 0,1 % a 2,4 %) y 3 eventos de ictus en el grupo de 75 mg de edoxabán (1 %; IC del 95 %: 0,2 % a 2,9 %).

Los eventos de sangrado mayor adjudicados ocurrieron en 2 sujetos (0,7 %; IC del 95 %: 0,1 % a 2,4 %) en el grupo de 60 mg de edoxabán en comparación con 3 sujetos (1,0 %; IC del 95 %: 0,2 % a 2,9 %) en el grupo de 75 mg de edoxabán. De los 2 sangrados mayores del grupo de 60 mg de edoxabán, uno fue en un lugar/órgano crítico (intraocular) y el otro sangrado mayor fue un sangrado intramuscular. De los 3 sangrados mayores del grupo de 75 mg de edoxabán, 2 ocurrieron en un lugar/órgano crítico (intracerebral/1 desenlace mortal) y 1 fue un sangrado gastrointestinal superior (potencialmente mortal). También hubo 9 (3 %) sangrados no mayores clínicamente relevantes en el grupo de 60 mg de edoxabán y 7 (2,3 %) sangrados no mayores clínicamente relevantes en el grupo de 75 mg de edoxabán.

Además del ensayo clínico E314, se realizó un estudio prospectivo, multinacional, multicéntrico y observacional posautorización (ETNA-AF) en 10 países europeos, en el que participaron 13 980 sujetos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Dentro de esta población, 1826 tenían un aclaramiento de la creatinina >100 ml/min y recibieron 60 mg de edoxabán de acuerdo con los criterios de administración descritos en el RCP. Las tasas anuales de la variable compuesta de ictus isquémico o embolia sistémica fueron del 0,39 %/año, y los eventos de sangrado mayor se produjeron en un 0,73 %/año.

Dada la totalidad de los datos de ENGAGE AF, E314 y ETNA-AF, se espera que los pacientes con FANV y aclaramiento de la creatinina elevado tratados con 60 mg de edoxabán tengan una tasa anual de ictus isquémico/embolia sistémica ≤1 %. No se espera que el aumento de la dosis por encima de los 60 mg en pacientes con FANV y aclaramiento de la creatinina elevado (>100 ml/min) proporcione una mayor protección contra el ictus y puede estar asociado con un aumento de las reacciones adversas.
Por ello, se recomienda en estos pacientes una pauta posológica de 60 mg de edoxabán una vez al día tras una evaluación minuciosa del riesgo tromboembólico y de sangrado individual (ver sección 4.4.).

Pacientes que se someten a cardioversión

Se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto con evaluación de las variables en condiciones enmascaradas (ENSURE-AF) en el que se aleatorizó a 2199 sujetos (sujetos que nunca habían tomado anticoagulantes orales y sujetos previamente tratados con anticoagulantes orales) con FANV programados para cardioversión, para comparar 60 mg de edoxabán una vez al día con enoxaparina/warfarina para mantener el INR terapéutico de 2,0-3,0 (aleatorización 1:1), el TTR medio con warfarina fue del 70,8 %. En total, 2149 sujetos recibieron tratamiento con edoxabán (N = 1067) o con enoxaparina/warfarina (N = 1082). Los sujetos del grupo de tratamiento con edoxabán recibieron 30 mg una vez al día si presentaban uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), peso corporal bajo (≤60 kg) o uso simultáneo de inhibidores específicos de la P-gp. La mayoría de los sujetos de los grupos de edoxabán y warfarina se sometieron a cardioversión (83,7 % y 78,9 %, respectivamente) o revirtieron el ritmo sinusal de forma espontánea (6,6 % y 8,6 %, respectivamente). Se utilizó cardioversión guiada por ETE (en los 3 días siguientes al inicio) o cardioversión convencional (al menos 21 días de pretratamiento). Los sujetos siguieron en tratamiento durante 28 días después de la cardioversión.

La variable principal de eficacia fue la combinación de todos los ictus, EES, IM y mortalidad cardiovascular. En total, se produjeron 5 (0,5 %, IC del 95 %: 0,15 %-1,06 %) eventos en los sujetos del grupo de edoxabán (N = 1095) y 11 (1,0 %, IC del 95 %: 0,50 %-1,78 %) eventos en los sujetos del grupo de warfarina (N = 1104); odds ratio (OR) de 0,46 (IC del 95 %: 0,12-1,43); conjunto de análisis de ITT durante el periodo global del estudio con una duración media de 66 días.

La variable principal de seguridad fue la combinación de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante. En total, se produjeron 16 (1,5 %, IC del 95 %: 0,86 %-2,42 %) eventos en los sujetos del grupo de edoxabán (N = 1067) y 11 (1,0 %, IC del 95 %: 0,51 %-1,81 %) eventos en los sujetos del grupo de warfarina (N = 1082); OR de 1,48 (IC del 95 %: 0,64-3,55); conjunto de análisis de la seguridad durante el periodo de tratamiento. Este estudio exploratorio mostró tasas bajas de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante y de tromboembolismo en los dos grupos de tratamiento en el ámbito de la cardioversión.

Población pediátrica

Se evaluó la seguridad, eficacia, farmacocinética y farmacodinámica de edoxabán en pacientes pediátricos, desde el nacimiento hasta los 18 años con TEV y cardiopatías con riesgo de eventos trombóticos en dos estudios de fase III, Hokusai VTE PEDIATRICS y ENNOBLE-ATE (ver sección 4.2). A continuación, se describe el estudio pivotal pediátrico Hokusai VTE PEDIATRICS.

El estudio pivotal (Hokusai VTE PEDIATRICS) fue un estudio de fase III, abierto, aleatorizado, multicéntrico y controlado para evaluar la farmacocinética y farmacodinámica de edoxabán, y comparar la eficacia y seguridad de edoxabán con el tratamiento anticoagulante habitual (grupo de control) en

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

pacientes pediátricos, desde el nacimiento hasta los 18 años con tromboembolismo venoso (TEV) confirmado.

La variable principal de eficacia fue la variable compuesta de enfermedad tromboembólica venosa sintomática recurrente, muerte a causa del TEV y sin cambios ni aumento de la carga trombótica durante el periodo de los 3 primeros meses (la duración prevista del tratamiento era de 6 a 12 semanas en el caso de los pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 6 meses).

Las dosis de edoxabán analizadas en el estudio Hokusai VTE PEDIATRICS se establecieron de acuerdo con la edad y el peso. Se recomendaron reducciones de la dosis en función de factores clínicos, como la función renal y el uso concomitante de inhibidores de la P-gp (Tabla 12).

Tabla 12: Dosis de edoxabán analizada en el estudio Hokusai VTE PEDIATRICS

Edad en la fecha del consentimiento	**Peso corporal**	**Dosis (comprimido)[a]**	**Dosis (suspensión)[a]**	**Reducción de dosis[b]**
12 a <18 años	≥60 kg	60 mg	NP	45 mg
	≥30 y <60 kg	45 mg	NP	30 mg
	percentil <5 para la edad	30 mg	NP	NP
6 a <12 años	<60 kg; dosis basada en mg/kg	NP	1,2 mg/kg (máximo 45 mg)	0,8 mg/kg (máximo 45 mg)
2 a <6 años	Dosis basada en mg/kg	NP	1,4 mg/kg (máximo 45 mg)	0,7 mg/kg (máximo 24 mg)
6 meses a <2 años	Dosis basada en mg/kg	NP	1,5 mg/kg (máximo 45 mg)	0,75 mg/kg (máximo 24 mg)
>28 días a <6 meses	Dosis basada en mg/kg	NP	0,8 mg/kg (máximo 12 mg)	0,4 mg/kg (máximo 6 mg)
Nacimiento (38 semanas de gestación) a ≤28 días	Dosis basada en mg/kg	NP	0,4 mg/kg (máximo 6 mg)	0,4 mg/kg (máximo 6 mg)

NP = no procede.

[a] Se indicó a los sujetos que tomaran edoxabán (comprimidos o granulado) por vía oral una vez al día, a la misma hora cada día, con o sin alimentos. Los comprimidos debían tragarse con un vaso de agua.

[b] En función de factores clínicos, incluida la función renal (insuficiencia renal moderada-grave con un filtrado glomerular estimado [FGe] de 10-20, 20-35, 30-50 ml/min/1,73m^2 para sujetos >4 y ≤8 semanas, >8 semanas y ≤2 años, >2 y ≤12 años; un FGe de 35-55 ml/min/1,73m^2 para chicos >12 y <18 años; y un FGe de 30-50 ml/min/1,73m^2 para chicas >12 y <18 años) y uso concomitante de inhibidores de la P-gp (p. ej., ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol).

En total se aleatorizaron 290 sujetos en el estudio: 147 en el grupo de edoxabán y 143 en el grupo de control (tratamiento habitual). De estos sujetos, 286 tomaron al menos una dosis del medicamento del estudio (intención de tratar modificada, mITT): 145 en el grupo de edoxabán y 141 en el grupo de control. Aproximadamente la mitad del total de sujetos eran varones (52,4 %) y la mayoría de los sujetos tratados eran de raza blanca (177 [61,9 %] sujetos). El peso medio era 45,35 kg y el IMC medio era 20,4 kg/m^2. En total, 167 (58,4 %) sujetos estaban en la cohorte de 12 a <18 años, 44 (15,4 %) en la cohorte de 6 a <12 años, 31 (10,8 %) en la cohorte de 2 a <6 años, 28 (9,8 %) en la cohorte de 6 meses a <2 años y 16 (5,6 %) en la cohorte de 0 a <6 meses. Un total de 28 (19,3 %) niños del grupo de edoxabán y 31 (22,0 %) del grupo de control tenían antecedentes médicos de neoplasias. El tipo de evento inicial fue la TVP con o

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

sin EP en 125 (86,2 %) de los 145 niños del grupo de edoxabán y en 121 (85,8 %) de los 141 del grupo de control; los demás casos, 20 (13,8 %) en el grupo de edoxabán y 20 (14,2 %) en el grupo de control, correspondían a EP sin TVP. Las TVP se encontraban con más frecuencia en las extremidades inferiores (50 [34,5 %] y 44 [31,2 %] casos en los grupos de edoxabán y de control, respectivamente), las extremidades superiores (22 [15,2 %] frente a 24 [17,0 %]) y los senos venosos cerebrales (27 [18,6%] frente a 21 [14,9 %]).

El *hazard ratio* (HR) del grupo de edoxabán frente al grupo de control (tratamiento habitual) fue de 1,01 (IC del 95 %: 0,59-1,72). El límite superior del IC del 95 % (1,72) superó el margen predefinido de no inferioridad de 1,5, por lo que no se confirmó la no inferioridad de edoxabán frente al tratamiento habitual (ver la Tabla 13).

Tabla 13: Variable principal de eficacia compuesta adjudicada – periodo de tratamiento principal (conjunto de análisis mITT)

	Edoxabán (N = 145)	**Tratamiento habitual (N = 141)**
Sujetos con eventos (n, %)	26 (17,9)	31 (22,0)
TEV sintomática recurrente (n, %)	5 (3,4)	2 (1,4)
EP con o sin TVP (n, %)	0	1 (0,7)
EP mortal (n, %)	0	0
EP no mortal (n, %)	0	1 (0,7)
Solo TVP (n, %)	5 (3,4)	1 (0,7)
TVP mortal (n, %)	0	0
TVP no mortal (n, %)	4 (2,8)	0
Muerte de causa desconocida donde no puede descartarse TEV (n, %)	1 (0,7)	1 (0,7)
Sin cambios ni aumento de la carga trombótica según los estudios por imágenes (n, %)	21 (14,5)	29 (20,6)
Hazard ratio[a]	1,01	-
IC del 95 % bilateral para HR	(0,59; 1,72)	-

IC = intervalo de confianza; TVP = trombosis venosa profunda; mITT = intención de tratar modificada; EP = embolia pulmonar; TEV = tromboembolismo venoso.

[a] *Hazard ratio* de edoxabán frente al tratamiento habitual.

Nota: la variable principal de eficacia compuesta adjudicada incluye el TEV sintomático recurrente, la muerte a causa del TEV y sin cambios ni aumento de la carga trombótica según los estudios por imágenes.

Nota: el periodo de tratamiento principal se define desde la aleatorización hasta la visita del mes 3 + 3 días.

La variable principal de seguridad fue la combinación de eventos de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante, que se presentaron durante el periodo de tratamiento principal (3 meses + 3 días).

Los resultados de seguridad fueron similares entre los grupos de edoxabán y de control (tratamiento habitual). Un total de 3 (2,1 %) sujetos del grupo de edoxabán y 5 (3,5 %) sujetos del grupo de control

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

presentaron al menos un evento de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante confirmado adjudicado durante el periodo de tratamiento principal y durante el tratamiento [HR (IC del 95 %): 0,60 (0,139; 2,597)].

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Edoxabán se absorbe alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 horas tras la administración oral de comprimidos de edoxabán. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 62 %. Los alimentos aumentan la exposición máxima de los comprimidos de edoxabán en diversos grados, pero tienen un efecto mínimo en la exposición total. En los estudios ENGAGE AF-TIMI 48 y Hokusai-VTE, así como en los estudios pediátricos de eficacia y seguridad, se administró edoxabán con o sin alimentos. La solubilidad de edoxabán a un pH de 6,0 o mayor es escasa. La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones no afectó de forma relevante a la exposición de edoxabán.

En un estudio con 30 sujetos sanos, los valores medios del AUC y de la Cmáx para edoxabán 60 mg administrado como un comprimido triturado por vía oral mezclado con compota de manzana o administrado por sonda nasogástrica suspendido en agua fueron bioequivalentes a los del comprimido intacto. Dado el perfil farmacocinético proporcional a la dosis y predecible de edoxabán, es probable que los resultados de biodisponibilidad de este estudio se puedan trasladar a dosis más bajas de edoxabán.

Distribución
La disposición es bifásica. El valor medio (SD) del volumen de distribución es de 107 l (19,9).
La unión a proteínas plasmáticas in vitro es aproximadamente del 55 %. No hay acumulación clínicamente relevante de edoxabán (cociente de acumulación de 1,14) con la administración una vez al día. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan en 3 días.

Biotransformación
La forma predominante en el plasma es edoxabán sin alterar. Edoxabán se metaboliza mediante hidrólisis (mediada por carboxilesterasa 1), conjugación u oxidación por CYP3A4/5 (<10 %). Edoxabán tiene tres metabolitos activos, el metabolito predominante (M-4), formado por hidrólisis, es activo y alcanza menos del 10 % de la exposición del compuesto original en sujetos sanos. La exposición a los otros metabolitos es inferior al 5 %. Edoxabán es un sustrato del transportador de eflujo glucoproteína P (P-gp), pero no es un sustrato de los transportadores de recaptación como el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, los transportadores de aniones orgánicos OAT1 u OAT3 o el transportador de cationes orgánicos OCT2. Su metabolito activo es un sustrato de OATP1B1.

Eliminación
En sujetos sanos el aclaramiento total estimado es de 22 (± 3) l/hora; el 50 % se elimina por vía renal (11 l/hora). El aclaramiento renal representa aproximadamente el 35 % de la dosis administrada. El metabolismo y la excreción biliar/intestinal representan el resto del aclaramiento. La $t_{½}$ con la administración oral es de 10 a 14 horas.

Linealidad/No linealidad
Edoxabán muestra una farmacocinética aproximadamente proporcional en el rango de dosis de 15 mg a 60 mg en sujetos sanos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
Tras tener en cuenta la función renal y el peso corporal, la edad no tuvo ningún efecto adicional clínicamente significativo en la farmacocinética de edoxabán en un análisis farmacocinético poblacional del estudio pivotal de fase III de fibrilación auricular no valvular (ENGAGE AF-TIMI 48).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Insuficiencia renal

Las AUC plasmáticas en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina >50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min pero sin someterse a diálisis) aumentaron en un 32 %, 74 % y 72 %, respectivamente, en relación con los sujetos con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal, el perfil metabólico cambia y se forma una mayor cantidad de metabolitos activos.

Hay una correlación lineal entre la concentración plasmática de edoxabán y la actividad anti-factor Xa independientemente de la función renal. Los sujetos con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis peritoneal presentaron una exposición total de un 93 % mayor que los sujetos sanos.

Los modelos farmacocinéticos poblacionales indican que la exposición es aproximadamente dos veces mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-29 ml/min) que en los pacientes con función renal normal.

En la Tabla 14 siguiente se muestra la actividad anti-FXa de edoxabán según la categoría de aclaramiento de creatinina para cada indicación.

Tabla 14: Actividad anti-FXa de edoxabán según el aclaramiento de creatinina

Dosis de edoxabán	**Aclaramiento de creatinina (ml/min)**	**Actividad anti-factor Xa de edoxabán posdosis (UI/ml)[1]**	**Actividad anti-factor Xa de edoxabán predosis (UI/ml)[2]**
	Mediana [intervalo 2,5-97,5 %]		
Prevención del ictus y de la embolia sistémica: fibrilación auricular no valvular			
30 mg una vez al día	≥ 30 a ≤ 50	2,92 [0,33 – 5,88]	0,53 [0,11 – 2,06]
60 mg una vez al día*	> 50 a ≤ 70	4,52 [0,38 – 7,64]	0,83 [0,16 – 2,61]
	> 70 a ≤ 90	4,12 [0,19 – 7,55]	0,68 [0,05 – 2,33]
	> 90 a ≤ 110	3,82 [0,36 – 7,39]	0,60 [0,14 – 3,57]
	> 110 a ≤ 130	3,16 [0,28 – 6,71]	0,41 [0,15 – 1,51]
	> 130	2,76 [0,12 – 6,10]	0,45 [0,00 – 3,10]
Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP (TEV)			
30 mg una vez al día	≥ 30 to ≤ 50	2,21 [0,14 – 4,47]	0,22 [0,00 – 1,09]
60 mg una vez al día*	> 50 to ≤ 70	3,42 [0,19 – 6,13]	0,34 [0,00 – 3,10]
	> 70 to ≤ 90	2,97 [0,24 – 5,82]	0,24 [0,00 – 1,77]
	> 90 to ≤ 110	2,82 [0,14 – 5,31]	0,20 [0,00 – 2,52]
	> 110 to ≤ 130	2,64 [0,13 – 5,57]	0,17 [0,00 – 1,86]
	> 130	2,39 [0,10 – 4,92]	0,13 [0,00 – 2,43]

* Reducción de la dosis a 30 mg para pesos corporales bajos ≤60 kg o inhibidores de la P-gp concomitantes específicos.

[1] La posdosis es equivalente a la Cmáx (las muestras posdosis se extrajeron entre 1 y 3 horas después de la administración de edoxabán).

[2] La predosis es equivalente a la Cmín.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Aunque el tratamiento con edoxabán no requiere una monitorización rutinaria, se puede calcular el efecto en la anticoagulación mediante un ensayo anti-FXa cuantitativo calibrado que puede ayudar en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición de edoxabán pueda ayudar en la toma de decisiones clínicas como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia (ver también la sección 4.4).

Una sesión de hemodiálisis de 4 horas redujo las exposiciones totales de edoxabán en menos del 9 %.

Insuficiencia hepática
Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada presentaron una farmacocinética y farmacodinámica comparables a las del grupo de control de sujetos sanos. No se ha estudiado edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Sexo
Tras tener en cuenta el peso corporal, el pertenecer a uno u otro sexo no tuvo ningún efecto adicional clínicamente significativo en la farmacocinética de edoxabán en un análisis farmacocinético poblacional del estudio de fase III en FANV (ENGAGE AF-TIMI 48).

Origen étnico
En un análisis farmacocinético poblacional del estudio ENGAGE AF-TIMI 48, las exposiciones máxima y total en pacientes asiáticos y pacientes no asiáticos fueron comparables.

Población pediátrica
Se evaluó la farmacocinética de edoxabán en 208 pacientes pediátricos en tres estudios clínicos (Hokusai VTE PEDIATRICS, ENNOBLE-ATE y un estudio de farmacocinética/farmacodinámica con dosis única) utilizando un modelo farmacocinético poblacional (FCpob). Los datos farmacocinéticos de 141 pacientes pediátricos inscritos en los estudios Hokusai VTE PEDIATRICS y ENNOBLE-ATE se incluyeron en el análisis FCpob. La exposición a edoxabán en los sujetos pediátricos tendió a situarse dentro del intervalo de exposición observado en los pacientes adultos, pero se produjo una infraexposición del 20-30 % en los adolescentes de entre 12 y <18 años en comparación con los adultos que recibieron los comprimidos de 60 mg de edoxabán. En los estudios Hokusai VTE PEDIATRICS y ENNOBLE-ATE, la media geométrica observada de la exposición mínima a edoxabán en la población pediátrica fue 7,8 ng/ml en los sujetos de 0 a <6 meses (N = 10), 8,6 ng/ml en los sujetos de 6 meses a <2 años (N = 19), 7,4 ng/ml en los sujetos de 2 a <6 años (N = 37),13,7 ng/ml en los sujetos de 6 a <12 años (N = 37) y 10,8 ng/ml en los sujetos de 12 a <18 años (N = 39).

Peso corporal
En un análisis farmacocinético poblacional del estudio ENGAGE AF-TIMI 48 en fibrilación auricular no valvular, la $C_{máx}$ y el AUC en pacientes con una mediana de peso corporal bajo (55 kg) aumentaron en un 40 % y un 13 %, respectivamente, en comparación con pacientes con una mediana de peso corporal alto (84 kg). En los estudios clínicos de fase III (indicaciones de fibrilación auricular no valvular y de tromboembolismo venoso), a los pacientes con peso corporal ≤60 kg se les redujo la dosis de edoxabán en un 50 % y presentaron una eficacia similar y menor sangrado que con warfarina.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)
El TP, el INR, el TTPa y el anti-FXa se correlacionan de forma lineal con las concentraciones de edoxabán en adultos. También se observó una correlación lineal entre la actividad del anti-FXa y las concentraciones plasmáticas de edoxabán en pacientes pediátricos, desde el nacimiento hasta los 18 años. En general, las relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas fueron similares entre los pacientes pediátricos, desde el nacimiento hasta los 18 años y los pacientes adultos con TEV. No obstante, la variabilidad en la farmacodinámica generó una incertidumbre considerable en la evaluación de esta relación.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico o fototoxicidad.

Toxicología para la reproducción
Edoxabán a dosis más altas produjo hemorragia vaginal en ratas y conejos, pero no afectó al rendimiento reproductor de las ratas progenitoras.

En las ratas no se observaron efectos sobre la fertilidad de los machos o las hembras.

En los estudios de reproducción en animales, los conejos mostraron una mayor incidencia de alteraciones de la vesícula biliar con la dosis de 200 mg/kg, que es aproximadamente 65 veces mayor que la dosis máxima recomendada en seres humanos de 60 mg/día en función del área de superficie corporal total en mg/m2. Se produjo un incremento de las pérdidas posimplantación en ratas con 300 mg/kg/día (aproximadamente 49 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos) y en conejos con 200 mg/kg/día (aproximadamente 65 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos), respectivamente.

Edoxabán se excretó en la leche materna de las ratas lactantes.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)
El principio activo edoxabán tosilato persiste en el medio ambiente (para las instrucciones sobre eliminación, ver sección 6.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Manitol (E 421)
Hidroxipropilcelulosa (E 463)
Crospovidona (E 1202)
Almidón pregelatinizado (de maíz)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearato de magnesio (E 470b)

Oblonela 15 mg comprimidos recubiertos EFG
Recubrimiento pelicular
Carmelosa sódica (E466)
Maltodextrina
Glucosa monohidrato
Lecitina (de soja) (E322)
Carbonato de calcio (E170)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Oblonela 30 mg comprimidos recubiertos EFG
Recubrimiento pelicular

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Carmelosa sódica (E466)
Maltodextrina
Glucosa monohidrato
Lecitina (soja) (E322)
Carbonato de calcio (E170)
Óxido de hierro rojo (E172)

Oblonela 60 mg comprimidos recubiertos EFG
Recubrimiento pelicular
Carmelosa sódica (E466)
Maltodextrina
Glucosa monohidrato
Lecitina (soja) (E322)
Carbonato de calcio (E170)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Oblonela se suministra en envases blíster o frascos. Blísteres transparentes e incoloros de aluminio-PVC/PE/PVDC o frascos de polietileno de alta densidad (HDPE).

Envases blíster:

Para Oblonela 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada envase de Oblonela contiene 10 comprimidos recubiertos con película en blísteres transparentes e incoloros de aluminio-PVC/PE/PVDC.
Cada envase de Oblonela contiene 100 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados unidosis, transparentes, incoloros, de aluminio-PVC/PE/PVDC.

Para Oblonela 30 mg y 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada envase de Oblonela contiene 28, 30, 84, 90 o 98 comprimidos recubiertos con película en blísteres transparentes e incoloros de aluminio-PVC/PE/PVDC.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Cada envase de Oblonela contiene 100 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados unidosis, transparentes e incoloros de aluminio-PVC/PE/PVDC.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

La administración a través de sondas enterales es posible utilizando sondas enterales de hasta 12 Fr y 49 pulgadas de longitud. Se debe triturar un comprimido de edoxabán, suspenderlo en 75 ml de agua y administrarlo inmediatamente a través de una sonda enteral, tras lo cual se debe lavar la sonda 3 veces utilizando 55 ml de agua procedentes del enjuague del mortero y el pistilo. La administración debe realizarse utilizando únicamente agua. No se requieren precauciones especiales para los cuidadores y los profesionales sanitarios.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex – Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Oblonela 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.656
Oblonela 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.655
Oblonela 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.654

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Octubre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS