

Edoxaban – Ghidul medicului prescriptor

Cagluen 15 mg, 30 mg, 60 mg comprimate filmate
(edoxaban)

GHIDUL MEDICULUI PRESCRIPTOR

Acest material educațional conține informații importante despre siguranța INN-edoxaban (Denumirea Comună Internațională - DCI) și recomandări pentru reducerea la minimum a riscului.

Aces ghid a fost realizat de DAPP (deținătorul autorizației de punere pe piață).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Cagluen (edoxaban), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

BGP Products SRL

Reprezentanța România

Cladirea Equilibrium 1, Strada Gara Herăstrău nr.2, etaj 3

020334, Sector 2, București,

Telefon: 0372.579.004; Fax: 0371.600.328;

e-mail: pv.romania@viatris.com

PREZENTARE GENERALĂ

ACEST GHID ESTE DESTINAT PRESCRIPTORILOR ÎN MOD SPECIFIC PENTRU UTILIZAREA EDOXABAN.

Edoxaban – Ghidul medicului prescriptor

INCLUDE INFORMAȚII DESPRE URMĂTOARELE:

- Cardul de alertă al pacientului
- Indicații terapeutice
- Recomandările de doze și reducerea dozei
- Populațiile cu risc mai mare de sângerare
- Trecerea pacienților la sau de la tratamentul cu edoxaban
- Managementul perioperator
- Întreruperea temporară a tratamentului
- Supradoză
- Gestionarea complicațiilor hemoragice
- Testarea de rutină a coagulării

Acest document nu are scopul de a înlocui Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP). Înainte de prescriere vă rugăm să consultați RCP ul medicamentului.

CARDUL DE ALERTĂ AL PACIENTULUI

TOȚI PACIENȚII TRATAȚI CU EDOXABAN PRIMESC CÂTE UN CARD DE ALERTĂ AL PACIENTULUI ÎN AMBALAJUL MEDICAMENTULUI; VĂ RUGĂM SĂ VĂ ASIGURAȚI CĂ PACIENȚII SUNT INFORMAȚI ÎN ACEASTĂ PRIVINȚĂ.

Cardul va informa medicii, medicii stomatologi, farmaciștii și alți profesioniști din domeniul medical cu privire la tratamentul anticoagulant al pacientului și la detaliile de contact de urgență. Încurajați pacienții să poarte cardul la ei în permanență și să îl arate cadrelor medicale înainte de orice consultație sau procedură.

Pacienții trebuie să fie informați cu privire la importanța complianței la regimul lor de tratament, nevoia de a urmări semnele și simptomele de sângerare și momentul în care trebuie să consulte medicul.

INDICAȚII TERAPEUTICE

Edoxaban este indicat pentru:

- Prevenția accidentului vascular cerebral și a embolismului sistemic la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta ≥ 75 de ani, diabetul zaharat, istoricul de accident vascular cerebral sau de atac ischemic tranzitoriu (AIT).
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al embolismului pulmonar (EP) și prevenția TVP și EP recurente la adulți

RECOMANDĂRILE DE DOZE ȘI REDUCEREA DOZEI

Pentru a prescrie doza adecvată, este importantă măsurarea clearance-ului creatininei și a greutatei corporale înainte de a începe terapia cu edoxaban. Ambele rezultate trebuie înregistrate corect în fișa pacientului, iar măsurătorile trebuie repetate și documentate în mod regulat în timpul tratamentului continuu cu edoxaban.

DOZA RECOMANDATĂ DE EDOXABAN ESTE DE 60 MG ÎNTR-UN SINGUR COMPRIMAT LUAT ODATĂ PE ZI.

Edoxaban – Ghidul medicului prescriptor

Data fiind importanța complianței, pacienții trebuie încurajați să își ia doza la aceeași oră în fiecare zi.

Medicamentul poate fi luat cu apă, cu sau fără mâncare.

În cazul pacienților care nu pot să înghită comprimate întregi, comprimatele de edoxaban pot fi sfărâmate și amestecate cu apă sau cu piure de mere și administrate imediat oral. Alternativ, comprimatele de edoxaban pot fi sfărâmate și suspensionate într-o cantitate mică de apă și administrate imediat printr-o sondă gastrică, spălată apoi cu un jet de apă.

Comprimatele de edoxaban sfărâmate sunt stabile în apă și în piure de mere până la 4 ore.

Tratamentul cu edoxaban la pacienții cu FANV trebuie continuat pe termen lung.

Durata tratamentului pentru TEV și prevenția TEV recurent trebuie individualizată după evaluarea beneficiului tratamentului în raport cu riscul de sângerare. Durata scurtă a terapiei (cel puțin 3 luni) trebuie să se bazeze pe factorii de risc tranzitorii (de ex., intervenție chirurgicală recentă, traumă, imobilizare), iar duratele mai mari trebuie să se bazeze pe factorii de risc permanenți sau pe TVP sau EP idiopatice.

REDUCEREA DOZEI

O doză de 30 mg o dată pe zi este necesară pentru anumiți pacienți care se încadrează într-unul sau mai multe dintre următoarele subgrupuri.

Acestea sunt:

Disfuncția renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei [CrCl] 15–50 ml/min)

Greutate corporală ≤ 60 kg

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor glicoproteinei P (P-gp) dronedaronă, ciclosporină, eritromicină, ketoconazol

În aceste cazuri, pacienții trebuie să ia un comprimat de 30 mg la aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente.

INIȚIEREA TRATAMENTULUI

Pentru TEV, pacienții trebuie să primească înainte de tratamentul cu edoxaban un tratament cu heparină timp de cel puțin 5 zile. Acesta nu este necesar înainte de inițierea edoxabanului la pacienții cu FANV pentru prevenția accidentului vascular cerebral și a embolismului sistemic.

Informații privind trecerea pacienților de la alte tratamente la edoxaban pot fi găsite în secțiunea „Trecerea la sau de la tratamentul cu edoxaban” a acestui ghid.

DOZĂ OMISĂ

Dacă pacienții omit o doză de edoxaban, trebuie să o ia imediat ce își dau seama și să continue tratamentul în ziua următoare cu doza zilnică recomandată.

Pacienții nu trebuie să ia o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

PACIENȚII CARE EFECTUEAZĂ CARDIOVERSIE

Edoxaban – Ghidul medicului prescriptor

Edoxabanul poate fi inițiat sau continuat la pacienții care necesită cardioversie.

În cazul cardioversiei ghidate prin ecocardiografie transesofagiană (ETE) la pacienți care nu au fost tratați anterior cu anticoagulante, edoxabanul trebuie inițiat cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie pentru a asigura obținerea efectului anticoagulant adecvat. Cardioversia trebuie efectuată la numai târziu de 12 ore după doza de edoxaban în ziua procedurii.

Pentru toți pacienții care efectuează cardioversie:

Înainte de cardioversie trebuie să se confirme dacă pacientul a luat edoxaban așa cum este prescris. Deciziile privind inițierea și durata tratamentului trebuie să respecte recomandările stabilite pentru tratamentul anticoagulant la pacienții care efectuează cardioversie.

TRECEREA LA SAU DE LA TRATAMENTUL CU EDOXABAN

Trecerea pacienților la sau de la tratamentul cu edoxaban este aceeași pentru ambele indicații, TEV și FANV. Trebuie reținut că, odată ce pacientul a trecut la tratamentul cu edoxaban, Raportul Internațional Normalizat (INR), timpul de protrombină (PT) sau timpul de tromboplastină parțială activată (aPTT) nu sunt indicatori utili pentru efectul anticoagulant.

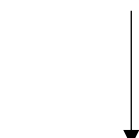
TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTELE ORALE NON-ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (NON-VKA) LA EDOXABAN

Întrerupeți tratamentul anticoagulant oral non-antagonist al vitaminei K (non-VKA) și inițiați edoxabanul în momentul următoarei doze de non-VKA.

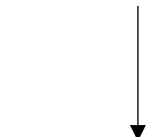
TRECEREA DE LA TERAPIA CU VKA LA EDOXABAN

Pentru trecerea pacienților de la terapia cu VKA la edoxaban, întrerupeți warfarina sau altă terapie cu VKA și inițiați tratamentul cu edoxaban când INR este $\leq 2,5$.

Întrerupeți warfarina sau terapia cu alt VKA



Monitorizați INR până ajunge $\leq 2,5$



Inițiați edoxaban o dată pe zi

TRECEREA DE LA EDOXABAN LA ANTICOAGULANTELE ORALE NON-VKA

Întrerupeți edoxabanul și inițiați anticoagulantul non-VKA în momentul următoarei doze programate de edoxaban.

Edoxaban – Ghidul medicului prescriptor

TRECEREA DE LA EDOXABAN LA TERAPIA CU VKA

OPȚIUNEA ORALĂ

Pentru trecerea pacientului de la edoxaban de 60 mg la terapia cu VKA, administrați o doză de 30 mg de edoxaban o dată pe zi alături de doza de VKA adecvată.

Pentru trecerea pacientului de la edoxaban de 30 mg la terapia cu VKA, administrați o doză de 15 mg de edoxaban o dată pe zi alături de doza de VKA adecvată.

Se recomandă ca INR să fie măsurat cel puțin de 3 ori în primele 14 zile de terapie concomitentă, chiar înainte de a lua doza zilnică de edoxaban. Continuați să co-administrați până la obținerea unui INR stabil ≥ 2 . În acest moment întrerupeți edoxabanul.

Reduceți doza de edoxaban la 30 mg SAU 15 mg	Inițiați tratamentul cu VKA	Inițiați testarea INR
↓	INR ≥ 2	↓
Opriiți tratamentul cu edoxaban	Continuați tratamentul cu VKA	Continuați testarea INR

Majoritatea pacienților (85%) ar trebui să poată obține un INR ≥ 2 în intervalul de 14 zile de administrare concomitentă a edoxabanului și VKA. Există un risc potențial de efect anticoagulant inadecvat în timpul trecerii de la edoxaban la VKA. Tratamentul anticoagulant continuu adecvat trebuie asigurat în timpul oricărei treceri la un alt anticoagulant. Pacienții nu trebuie să ia o doză de VKA de încărcare pentru a obține rapid un INR stabil între 2 și 3. Pentru recomandări suplimentare în această privință vă rugăm să consultați RCP.

OPȚIUNEA PARENTERALĂ

Întrerupeți tratamentul cu edoxaban, administrați anticoagulant parenteral și tratament cu VKA în momentul următoarei doze programate de edoxaban. Atunci când se obține un INR stabil ≥ 2 , opriiți anticoagulantul parenteral și continuați tratamentul cu VKA, așa cum se arată mai jos:

Opriiți tratamentul cu edoxaban		
Ajustați anticoagulantul parenteral	Inițiați tratamentul cu VKA	Inițiați testarea INR
INR ≥ 2.0		

Edoxaban – Ghidul medicului prescriptor

Edoxaban nu trebuie administrat simultan cu un anticoagulant parenteral.

Oprii
anticoagulantul
parenteral

Continuați tratamentul
cu VKA

Continuați testarea INR

TRECEREA DE LA UN ANTICOAGULANT PARENTERAL LA EDOXABAN

Pacienți tratați cu un medicament administrat continuu parenteral, cum ar fi heparina nefracționată (HNF):

Întrerupeți anticoagulantul parenteral → așteptați 4 ore → Inițiați edoxabanul o dată pe zi

Pacienți tratați cu un medicament parenteral în doză fixă, cum ar fi heparina cu greutate moleculară mică (LMWH):

Începeți tratamentul cu edoxaban în momentul următoarei doze programate a tratamentului curent.

TRECEREA DE LA EDOXABAN LA UN ANTICOAGULANT PARENTERAL

Administrați doza inițială de anticoagulant parenteral în momentul următoarei doze de edoxaban programate.

CONTRAINDICAȚII

Ca anticoagulant, edoxaban poate mări riscul de sângerare. De aceea, pacienții cărora li s-a prescris edoxaban trebuie observați cu atenție pentru semne potențiale de sângerare.

Edoxaban este contraindicat la următorii pacienți:
<ul style="list-style-type: none">• Cei cu hipersensibilitate la substanța activă sau oricare dintre excipienți
<ul style="list-style-type: none">• Cei cu sângerare activă semnificativă clinic
Cei cu o leziune sau boală cu risc semnificativ de sângerare majoră, cum ar fi: <ul style="list-style-type: none">– Ulcerație actuală sau recentă gastrointestinală (GI)– Neoplasme maligne cu risc mare de sângerare– Leziune sau intervenție chirurgicală recentă cerebrală sau spinală– Intervenție chirurgicală oftalmică recentă– Hemoragie intracraniană recentă– Suspiciune sau diagnostic de varice esofagiene, malformații arteriovenoase, aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale
<ul style="list-style-type: none">• Cei cu boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc de sângerare relevant clinic
<ul style="list-style-type: none">• Cei cu tratament concomitent cu orice alt anticoagulant, de ex., heparină nefracționată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivate de heparină (fondaparinux, etc.), anticoagulante orale (warfarină, dabigatran etexilat, rivaroxaban, apixaban, etc.), cu excepția trecerii de la sau la terapia cu edoxaban sau atunci când HNF este dată în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos sau arterial central
<ul style="list-style-type: none">• Edoxaban este contraindicat în timpul sarcinii, iar femeile cu potențial reproductiv trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului. Pentru că edoxabanul este contraindicat și în timpul alăptării, trebuie să se decidă dacă se oprește terapia sau alăptarea

Edoxaban – Ghidul medicului prescriptor

- Cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată

POPULAȚII DE PACIENȚI SPECIALE

Câteva grupuri de pacienți au un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de complicații de sângerare. Orice decizie de tratament trebuie să se bazeze pe evaluarea atentă a beneficiului tratamentului în raport cu riscul de sângerare.

Funcția renală trebuie evaluată la toți pacienții, calculând CrCl înainte de inițierea tratamentului cu edoxaban, pentru a exclude pacienții cu boală renală în stadiu terminal (CrCl <15 mL/min), pentru a folosi doza corectă de edoxaban la pacienții cu CrCl 15–50 mL/min (30 mg o dată pe zi), la pacienții cu CrCl >50 mL/min (60 mg o dată pe zi) și pentru a decide dacă edoxabanul poate fi folosit la pacienții cu CrCl crescut.

Funcția renală trebuie evaluată atunci când este suspectată modificarea sa în timpul tratamentului.

Pacienții cu disfuncție renală	
Boală renală în stadiu terminal: dializă, insuficiență renală (CrCl <15 mL/min)	Nu este recomandat
Disfuncție renală moderată sau severă (CrCl 15–50 mL/min)	Reducerea dozei la 30 mg o dată pe zi – consultați secțiunea Reducerea dozei, de mai sus
Disfuncție renală ușoară (CrCl 51–80 mL/min)	Nu este necesară reducerea dozei – 60 mg o dată pe zi

Funcția renală în FANV	
Pacienții cu FANV și clearance-ul creatininei mare	Există o tendință de scădere a eficacității odată cu creșterea clearance-ului creatininei în cazul tratamentului cu edoxaban vs warfarina bine gestionată și, ca urmare, edoxabanul trebuie folosit la pacienții cu FANV și CrCl mari numai după o evaluare atentă a riscului individual tromboembolic și de sângerare

Pacienții cu disfuncție hepatică	
Boală hepatică asociată cu coagulopatie și sângerare relevantă clinic	Contraindicat
Disfuncția hepatică ușoară sau moderată	Nu este necesară reducerea dozei – 60 mg o dată pe zi ; utilizați cu prudență
Disfuncția hepatică severă	Nu este recomandat

Edoxaban – Ghidul medicului prescriptor

Enzime hepatice crescute: ALT/AST >2x LSN (limita superioară a valorilor normale) sau bilirubina totală $\geq 1,5x$ LSN	Utilizați cu prudență
---	-----------------------

Funcția hepatică trebuie testată înainte de inițierea și în timpul tratamentului pe termen lung (>1 an) cu edoxaban.

Pacienții care mai au un tratament concomitent	
Inhibitori de P-gp: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină, ketoconazol	Reducerea dozei la 30 mg o dată pe zi o dată pe zi – consultați secțiunea Reducerea dozei, de mai sus
Amiodaronă, chinidină, verapamil sau claritromicină	Nu este necesară reducerea dozei – 60 mg o dată pe zi
Inductori de P-gp (de ex., rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare)	Utilizați cu prudență
Substraturi de P-gp (digoxină)	Nicio modificare a dozei – 60 mg o dată pe zi
Medicamente care afectează hemostaza, cum ar fi AINS, aspirina/acidul acetilsalicilic (ASA), alți agenți antitrombotici, terapia fibrinolică sau inhibitorii agregării plachetare	Nu este recomandat. Edoxabanul poate fi co-administrat cu o doză redusă de ASA (≤ 100 mg/zi)
Utilizarea cronică a AINS	Nu este recomandat
Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI)/ inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei (SNRI)	Posibilitatea unui risc crescut de sângerare

MANAGEMENT PERIOPERATOR

În situațiile în care un pacient are nevoie de o intervenție chirurgicală sau o procedură invazivă (incluzând extracția dentară), iar tratamentul anticoagulant trebuie întrerupt pentru a reduce riscul de sângerare, edoxabanul trebuie oprit cu cel puțin 24 de ore înainte și trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de tromboză. Timpul de înjumătățire al edoxabanului este de 10–14 ore. Pentru că edoxabanul este un inhibitor reversibil al factorului Xa, activitatea sa anticoagulantă ar trebui să scadă în interval de 24–48 de ore de la ultima doză administrată.

Dacă nu este posibil să opriți tratamentul cu edoxaban cu cel puțin 24 de ore înainte de procedură sau dacă aceasta nu poate fi întârziată, trebuie folosit raționamentul clinic pentru a evalua riscurile de sângerare în raport cu urgența intervenției.

ÎNTRERUPEREA TEMPORARĂ A TRATAMENTULUI

Întreruperea terapiei trebuie evitată de câte ori este posibil. Cu toate acestea, dacă o întrerupere temporară este inevitabilă (de ex., înainte de o intervenție chirurgicală sau o procedură invazivă), edoxabanul trebuie reinițiat cât mai curând posibil.

Edoxaban trebuie reinițiat după procedurile chirurgicale sau de alt tip imediat ce a fost obținută o hemostază adecvată, reținându-se că intervalul de timp până la debutul efectului terapeutic anticoagulant al edoxabanului

Edoxaban – Ghidul medicului prescriptor

este de 1–2 ore. Dacă medicamentele orale nu pot fi luate în timpul sau după intervenția chirurgicală, luați în considerare administrarea unui anticoagulant parenteral și apoi treceți la edoxaban oral o dată pe zi.

SUPRADOZA

Supradoza de edoxaban poate duce la hemoragie.

Nu este disponibil un antidot specific care să antagonizeze efectul farmacodinamic al edoxabanului.

Administrarea precoce de cărbune activ poate fi luată în considerare în caz de supradoză de edoxaban pentru a reduce absorbția. Această recomandare se bazează pe tratamentul standard al supradozei de medicament și pe datele disponibile de la compuși similari, dat fiind că utilizarea cărbunelui activ pentru reducerea absorbției de edoxaban nu a fost studiată în mod specific în cadrul programului clinic al edoxabanului.

MANAGEMENTUL COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE

Dacă apar complicații hemoragice, tratamentul trebuie amânat sau întrerupt, ținând cont de timpul de înjumătățire al edoxabanului (10–14 ore).

Managementul trebuie individualizat în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei:

- Tratamentul simptomatic, cum ar fi compresia mecanică, intervenția chirurgicală, substituția lichidelor și susținerea hemodinamică, transfuzia cu produse sau componente de sânge.
- În cazul sângerărilor potențial letale care nu pot fi controlate cu măsuri ca transfuzia sau hemostaza, administrarea unui concentrat de complex de protrombină-factor 4 (PCC) în doză de 50 UI/kg a dovedit neutralizarea efectelor edoxabanului la 30 de minute după încheierea perfuziei.

Hemodializa nu contribuie semnificativ la clearance-ul edoxabanului.

TESTAREA DE RUTINĂ A COAGULĂRII

Tratamentul cu edoxaban nu necesită monitorizarea clinică de rutină a coagulării.

Ca rezultat al inhibării factorului Xa, edoxabanul prelungește testele de coagulare standard ca INR, timpul de protrombină (PT) sau timpul de tromboplastină parțială activată (aPTT). Modificările observate în aceste teste de coagulare la doza terapeutică așteptată sunt mici și au un grad ridicat de variabilitate. Ca urmare, aceste teste nu sunt recomandate pentru evaluarea efectelor farmacodinamice ale edoxabanului.

Efectul asupra tratamentului anticoagulant poate fi estimat printr-un test cantitativ calibrat al activității anti-Fxa, care poate fi util în situații excepționale, de ex., supradoză și intervenție chirurgicală de urgență. Cu toate acestea, nu există analize de sânge sau teste specifice disponibile pentru edoxaban.