



Ghidul medicului prescriptor pentru medicii care prescriu Roteas (Edoxaban)

REZUMATUL RISCURILOR IMPORTANTE ȘI PROCEDURILOR RECOMANDATE PENTRU PREVENIREA ȘI/SAU REDUCEREA LA MINIMUM A ACESTORA

- Edoxaban **crește riscul de hemoragie** și poate provoca hemoragii grave, potențial letale. **Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea eventualelor semne de hemoragie.**
- Se recomandă **utilizarea cu precauție la pacienții cu risc crescut de hemoragie.**
- În cazul **aparității unei complicații hemoragice, tratamentul trebuie amânat sau întrerupt**, ținând cont de timpul de înjumătățire al edoxabanului (10 – 14 ore)

Utilizarea medicamentului Roteas **trebuie întreruptă în cazul unei hemoragii severe.**

- **Nu este disponibil un antidot specific** care să antagonizeze efectul anticoagulant al edoxabanului.
- **Administrarea concomitentă a edoxabanului cu alte anticoagulante este contraindicată.**
- **Doza zilnică recomandată este de 30 mg la pacienții:**
 - **cu greutate corporală redusă ≤ 60 kg,**
 - **cu insuficiență renală moderată sau severă**
 - **care utilizează inhibitori puternici ai glicoproteinei P (gp P)**
- Este necesară **respectarea cu strictețe a recomandărilor privind dozele în cazul trecerii de la Roteas la alt medicament și invers.**
- Informați pacientul că **în fiecare cutie a medicamentului există un Card de avertizare a pacientului**, care conține informații despre semnele și simptomele hemoragiei și despre momentul în care trebuie solicitată asistență medicală.

- Încurajați pacienții să aibă Cardul asupra lor în permanență și să-l prezinte profesioniștilor din domeniul sănătății înainte de orice consultație sau procedură. Acesta va informa cadrele medicale despre tratamentul anticoagulant al pacientului, precum și despre datele de contact pentru urgențe.

Indicații terapeutice

Roteas este indicat în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥ 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente.

Roteas este indicat în tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea TVP și EP recurente la adulți.

Contraindicații

ROTEAS® este **contraindicat** la următoarele categorii de pacienți:

- Pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Pacienții cu hemoragie activă semnificativă din punct de vedere clinic.
- Pacienții cu leziuni sau afecțiuni care prezintă un risc semnificativ de hemoragie majoră, precum:
 - Ulcerație gastro-intestinală (GI) curentă sau recentă
 - Neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare
 - Leziuni recente la nivelul creierului sau măduvei spinării ori intervenții chirurgicale în aceste zone
 - Intervenție chirurgicală oftalmică recentă
 - Hemoragie intracraniană recentă
 - Varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.
- Pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc de sângerare relevant din punct de vedere clinic.
- Pacienții cu tratament concomitent cu orice alte anticoagulate, de exemplu heparină nefracționată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina etc.), derivate de heparină (fondaparina etc.), anticoagulate orale (warfarina, dabigatran etexilat, rivaroxaban, apixaban etc.), exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant oral cu sau de la Roteas® sau când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial.

- femeile însărcinate și cele aflate la vârstă fertilă
- în timpul alăptării, trebuie luată decizia de a întrerupe fie tratamentul, fie alăptarea.
- pacienții cu hipertensiune arterială severă necontrolată.

Reducerea dozei

Doza recomandată de edoxaban este de 60 mg sub formă de comprimat administrat o dată pe zi.

Cu toate acestea, o doză de 30 mg o dată pe zi este necesară pentru anumiți pacienți, administrată în fiecare zi la aceeași oră, cu sau fără alimente.

Ghid rezumativ privind administrarea dozelor		
Doza recomandată		edoxaban 60 mg o dată pe zi
Doze recomandate pentru pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici:		
Insuficiență renală	<i>Moderată sau severă (ClCr 15 – 50 ml/minut)</i>	edoxaban 30 mg o dată pe zi
Greutate corporală scăzută	<i>≤ 60 kg</i>	
Inhibitori ai gp P	<i>Ciclosporină, dronedaronă, eritromicină, ketoconazol</i>	

Pacienți cu risc crescut de hemoragie

Anumite categorii de pacienți prezintă un risc crescut de hemoragie și trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea eventualelor semne și simptome ale complicațiilor hemoragice. Orice decizie terapeutică trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiului tratamentului în raport cu riscul de hemoragie.

Pacienți cu insuficiență renală

Boală renală în stadiu terminal: dializă, insuficiență renală (CrCL <15 ml/min)	Nu este recomandat
Insuficiență renală moderată sau severă (CrCL 15–50 ml/min)	Reducerea dozei la 30 mg o dată pe zi (vezi secțiunea Reducerea dozei)
Insuficiență renală ușoară (CrCL 51-80 ml/min)	Nu este necesară reducerea dozei 60 mg o dată pe zi

Înainte de inițierea tratamentului cu ROTEAS® și atunci când este indicat clinic, trebuie efectuată evaluarea funcției renale.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc de sângerare relevant din punct de vedere clinic	Contraindicat
Insuficiență hepatică ușoară sau moderată	Nu este necesară reducerea dozei 60 mg o dată pe zi; utilizare cu precauție
Insuficiență hepatică severă	Nu este recomandat
Concentrații crescute ale enzimelor hepatice ALT/AST >2 x LSN sau bilirubină totală $\geq 1,5$ x LSN	Utilizare cu precauție

Înainte de inițierea și în timpul tratamentului de lungă durată (>1 an) cu ROTEAS®, trebuie efectuată evaluarea funcției hepatice.

Pacienți aflați sub tratament concomitent

Inhibitori ai gp P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină, ketoconazol	Reducerea dozei la 30 mg o dată pe zi (vezi secțiunea Reducerea dozei)
Amiodaronă, chinidină sau verapamil	Nu este necesară reducerea dozei 60 mg o dată pe zi
Inductori ai gp P (ex. rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare)	Utilizare cu precauție
Substraturi ale gp P (digoxină)	Nu este necesară modificarea dozei 60 mg o dată pe zi
Medicamente care afectează hemostaza (ex. AINS, acid acetilsalicilic - AAS, inhibitori ai agregării plachetare)	Nu este recomandat. ROTEAS® poate fi administrat concomitent cu doze scăzute de AAS (≤ 100 mg/zi).
Utilizarea cronică de AINS	Nu este recomandat

Gestionarea perioperatorie

În situațiile în care un pacient necesită o intervenție chirurgicală sau o procedură invazivă (inclusiv extracția dentară), tratamentul cu ROTEAS® trebuie oprit cu cel puțin 24 de ore înainte, iar precauția adecvată trebuie exercitată din cauza riscului crescut de tromboză. Timpul de înjumătățire al ROTEAS® este de 10–14 ore. Fiind un inhibitor reversibil al factorului Xa, activitatea sa anticoagulantă ar trebui să scadă în decurs de 24–48 de ore de la ultima doză administrată.

Dacă nu este posibil să se întrerupă administrarea ROTEAS® cu cel puțin 24 de ore înainte sau dacă procedura nu poate fi amânată, trebuie utilizată judecata clinică pentru a evalua riscurile de hemoragie în raport cu urgența intervenției.

Înteruperea temporară

Înteruperile tratamentului trebuie evitate ori de câte ori este posibil. Totuși, dacă o întrerupere temporară este inevitabilă (ex. înainte de o intervenție chirurgicală sau o procedură invazivă), tratamentul cu ROTEAS® trebuie reluat cât mai curând posibil.

Supradozaj

Supradozajul cu ROTEAS® poate duce la hemoragie.

Nu există un antidot specific care să antagonizeze efectul farmacodinamic al ROTEAS®.

Administrarea precoce de cărbune activat poate fi luată în considerare în caz de supradozaj cu ROTEAS® pentru a reduce absorbția. Această recomandare se bazează pe tratamentul standard al supradozajului de medicamente și pe datele disponibile privind compușii similari, întrucât utilizarea cărbunelui activat pentru reducerea absorbției ROTEAS® nu a fost studiată în mod specific în cadrul programului clinic cu edoxaban.

Gestionarea complicațiilor hemoragice

Dacă apar complicații hemoragice, tratamentul trebuie amânat sau întrerupt, luând în considerare timpul de înjumătățire al ROTEAS® (10–14 ore).

În cazul unei hemoragii, trebuie luate în considerare următoarele măsuri:

- Tratament simptomatic, precum compresie mecanică, intervenție chirurgicală, substituție de lichide și tratament de susținere hemodinamică, transfuzie de produse sau componente sanguine.
- Pentru hemoragii care pot pune viața în pericol și care nu pot fi controlate prin măsurile de mai sus, administrarea unui concentrat de complex protrombinic (CCP) cu 4 factori la 50 UI/kg a demonstrat că poate inversa efectele ROTEAS® la 30 de minute după finalizarea perfuziei.

Hemodializa nu contribuie semnificativ la eliminarea ROTEAS®.

Testarea de rutină a coagulării

Tratamentul cu ROTEAS® nu necesită monitorizare clinică de rutină a coagulării. Ca urmare a inhibării factorului Xa, ROTEAS® prelungește testele standard de coagulare, precum INR, timpul de protrombină (TP) sau timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT). Modificările observate în ceea ce privește valorile acestor teste de coagulare, la doza terapeutică așteptată, sunt mici și au un grad mare de variabilitate. Prin urmare, aceste teste nu sunt recomandate pentru evaluarea efectelor farmacodinamice ale ROTEAS®.

Nu există teste sau analize de sânge specifice disponibile pentru ROTEAS®.

Trecerea la și de la ROTEAS®

Regulile de trecere la și de la tratamentul cu ROTEAS® sunt aceleași, atât pentru indicația de tromboembolism venos (TEV), cât și pentru cea de fibrilație atrială non-valvulară (FANV). Trebuie menționat că, odată ce un pacient este trecut la tratamentul cu ROTEAS®, raportul internațional normalizat (INR), timpul de protrombină (TP) sau timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT) nu sunt măsurători utile pentru efectul anticoagulant.

Trecerea de la anticoagulante orale (altele decât AVK) la ROTEAS®

Se întrerupe anticoagulantul oral non-antagonist al vitaminei K (non-AVK) și se începe administrarea ROTEAS® la momentul următoarei doze de non-AVK.

Trecerea de la terapia AVK la ROTEAS®

În cazul conversiei de la tratament cu AVK la ROTEAS®, se întrerupe warfarina sau alt tratament AVK și se începe administrarea ROTEAS® atunci când INR este $\leq 2,5$.

Întrerupeți warfarina sau alt tratament AVK



Monitorizați INR până când $\leq 2,5$



Începeți administrarea ROTEAS® o dată pe zi

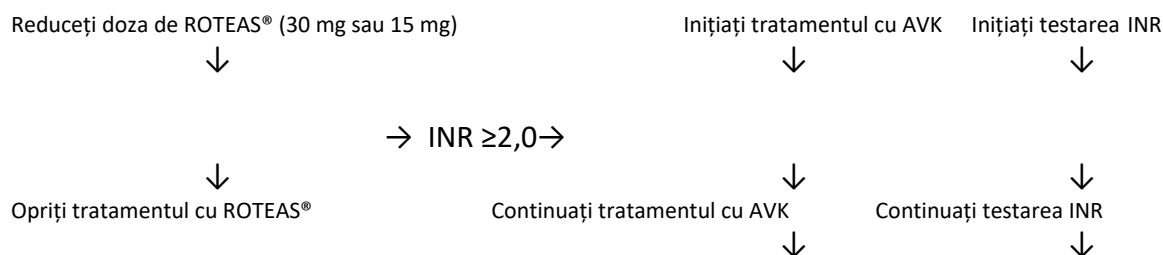
De la ROTEAS® al terapia AVK

Opțiune orală:

Dacă se face trecerea unui pacient de la ROTEAS® 60 mg la terapia AVK, administrați 30 mg ROTEAS® o dată pe zi împreună cu doza adecvată de AVK.

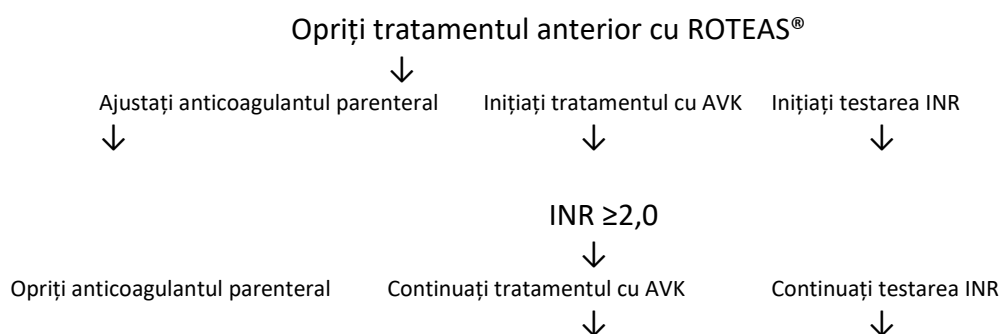
Dacă se face trecerea unui pacient de la ROTEAS® 30 mg la terapia AVK, administrați 15 mg ROTEAS® o dată pe zi împreună cu doza adecvată de AVK.

Se recomandă ca, în primele 14 zile de terapie concomitentă, INR să fie măsurat de cel puțin 3 ori, înainte de administrarea dozei zilnice de ROTEAS®. Administrarea concomitentă trebuie continuată până la atingerea unui INR stabil $\geq 2,0$. În acest moment, ROTEAS® trebuie întrerupt.



Cale parenterală

Întrerupeți tratamentul cu ROTEAS®, administrați un anticoagulant parenteral și inițiați tratamentul cu AVK la momentul următoarei doze programate de ROTEAS®. Când se obține un INR stabil $\geq 2,0$, opriți anticoagulantul parenteral și continuați tratamentul cu AVK.



Trecerea de la anticoagulante parenterale la ROTEAS®

Pacienți aflați sub tratament continuu cu anticoagulant parenteral, cum ar fi heparină intravenoasă (IV):

→ Opriți anticoagulantul parenteral → Așteptați 4 ore → Începeți administrarea ROTEAS® o dată pe zi

Pacienți aflați sub tratament parenteral cu doză fixă, cum ar fi heparină cu greutate moleculară mică (LMWH):

→ Opriți anticoagulantul parenteral → Începeți tratamentul cu ROTEAS® la momentul următoarei doze programate a tratamentului anterior

Trecerea de la ROTEAS® la anticoagulante parenterale

Administrați prima doză de anticoagulant parenteral la momentul următoarei doze programate de ROTEAS®.

ROTEAS® nu trebuie administrat simultan cu un anticoagulant parenteral.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest proces permite monitorizarea continuă a echilibrului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate 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 din România (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
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro
Raportare online: <https://adr.anm.ro>
www.anm.ro

Sau

Contactați
Departamentul de farmacovigilență al Deținătorului de Autorizație de Punere pe Piață

BERLIN-CHEMIE A.MENARINI SRL
Floreasca Business Park,
Calea Floreasca 169A
corp A, etaj 7, sector 1, Bucuresti, 014459
Tel: +4 021 232 34 32, Fax: +4 021 233 08 26
Email: romania@berlin-chemie.com