

Ghidul medicului prescriptor
pentru
KYMBEK (edoxaban) comprimate filmate

Lună / An

CUPRINS

ACEST GHID ESTE DESTINAT ÎN MOD SPECIFIC MEDICILOR PRESCRIPTORI ÎN LEGATURĂ CU UTILIZAREA COMPRIMATELOR FILMATE KYMBEK (EDOXABAN).

INCLUDE INFORMAȚII DESPRE URMĂTOARELE:

CARDUL DE ALERTĂ PENTRU PACIENT	2
INDICAȚII	2
RECOMANDĂRI DE DOZAJ ȘI REDUCEREA DOZEI	2
PACIENȚI CARE URMEAZĂ O CARDIOVERSIE	4
SCHIMBAREA TRATAMENTULUI PACIENȚILOR LA SAU DE LA EDOXABAN	4
CONTRAINDICAȚII	6
POPULAȚII CU RISC CRESCUT DE SÂNGERARE	7
POPULAȚII SPECIALE DE PACIENȚI	7
MANAGEMENTUL PERIOPERATORIU	8
ÎNTRERUPERE TEMPORARĂ	9
SUPRADOZAJ	9
MANAGEMENTUL COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE	9
TESTE DE COAGULARE DE RUTINĂ	9
RAPORTATEA REACȚIILOR ADVERSE SUSPECTE	10

Acest document nu are scopul de a înlocui Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP). Înainte de a prescrie, vă rugăm să consultați RCP, disponibil prin scanarea codul QR:

Versiune aprobată de ANMDMR în mai 2025

CARDUL DE ALERTĂ PENTRU PACIENT

FIECARE PACIENT TRATAT CU EDOXABAN PRIMEȘTE UN CARD DE ALERTĂ PENTRU PACIENȚI ÎN PACHETUL SĂU; VĂ RUGĂM SĂ VĂ ASIGURAȚI CĂ PACIENȚII SUNT INFORMAȚI CU PRIVIRE LA CARDUL DE ALERTĂ.

Acesta va informa medicii, stomatologii, farmaciștii și alți profesioniști din domeniul sănătății despre tratamentul anticoagulant al pacientului, împreună cu detaliile de contact pentru urgențe. Încurajați pacienții să poarte acest card cu ei în permanență și să îl prezinte profesioniștilor din domeniul sănătății înainte de orice consult sau procedură.

Pacienților trebuie să le fie reamintită importanța respectării regimului lor de tratament, necesitatea de a fi atenți la semnele și simptomele hemoragiei și când să solicite sfaturi medicale.

Carduri suplimentare de alertă pentru pacienți sunt disponibile la datele de contact de pe ultima pagină a acestui material.

INDICAȚII

Edoxaban este indicat în:

- prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială nonvalvulară (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.
- tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și EP recurente la adulți (vezi pct. 4.4 pentru pacienți cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic)

DOZAJ RECOMANDAT ȘI REDUCEREA DOZEI

Pentru a prescrie doza corespunzătoare, este important să se măsoare clearance-ul creatininei și greutatea corporală înainte de începerea terapiei cu edoxaban. Ambele rezultate trebuie documentate corespunzător în fișa pacientului și trebuie verificate și documentate periodic pe parcursul tratamentului continuu cu edoxaban.

DOZA RECOMANDATĂ DE EDOXABAN ESTE DE 60 MG COMPRIMAT FILMAT O DATĂ PE ZI.

Datorită importanței respectării tratamentului, pacienții trebuie încurajați să ia doza la aceeași oră în fiecare zi.

Medicamentul poate fi administrat cu apă, cu sau fără alimente.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de edoxaban pot fi zdrobite și amestecate cu apă sau piure de măr și administrate imediat, pe cale orală. Alternativ, comprimatele de edoxaban pot fi zdrobite și suspendate într-o cantitate mică de apă, apoi administrate imediat printr-un tub gastric, după care trebuie clătit cu apă.

Comprimatele de edoxaban zdrobite sunt stabile în apă și piure de măr timp de până la 4 ore.

Tratamentul cu edoxaban la pacienții cu NVAf ar trebui continuat pe termen lung.

Durata tratamentului pentru TVP și prevenirea recurenței TVP ar trebui să fie individualizată după evaluarea beneficiului tratamentului în raport cu riscul de sângerare. Durata scurtă a terapiei (cel puțin 3 luni) ar trebui să se bazeze pe factori de risc fără caracter permanent (de exemplu, intervenții chirurgicale recente, traume, imobilizare), iar duratele mai lungi de tratament ar trebui să aibă la bază prezența unor factori de risc permanenți, sau prezența TVP sau EP idiopatice.

Doză recomandată

60 mg

REDUCEREA DOZEI

Este necesară o doză de 30 mg o dată pe zi pentru anumiți pacienți care se încadrează în unul sau mai multe dintre următoarele subgrupuri:

**Insuficiența renală moderată sau severă
(Clearance creatinină [ClCr] 15-50 ml/min)**

Greutatea corporală ≤ 60 kg

**Utilizarea concomitentă a inhibitorilor gp
P, dronedaronă, ciclosporină,
eritromicină, ketoconazol**

30 mg

În acest caz, pacienții ar trebui să ia câte un comprimat filmat de 30 mg la aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente.

INIȚIEREA TRATAMENTULUI

Pentru tratamentul TVP, pacienții trebuie să primească un anticoagulant parenteral inițial (heparină) timp de cel puțin 5 zile înainte de începerea tratamentului cu edoxaban. Acest lucru nu este necesar pentru inițierea tratamentului cu edoxaban la pacienții cu NVAf pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a embolismului sistemic. Informații despre transferul pacienților de la alte tratamente la edoxaban pot fi găsite în secțiunea *Schimbarea tratamentului la sau de la edoxaban*.

DOZA OMISĂ

Dacă un pacient uită să își administreze o doză de edoxaban, acesta ar trebui să o ia imediat și apoi să continue a doua zi cu administrarea zilnică, așa cum este recomandat. Pacientul nu trebuie să utilizeze dublul dozei prescrise în aceeași zi pentru a compensa o doză uitată.

PACIENȚI CARE URMEAZĂ O CARDIOVERSIE

Tratamentul cu edoxaban poate fi inițiat sau continuat la pacienții care ar putea necesita cardioversie. Pentru cardioversia ghidată prin ecocardiografie transesofagiană (ETE) la pacienții care nu au fost tratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu edoxaban trebuie început cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată.

Cardioversia trebuie efectuată nu mai târziu la 12 ore după administrarea dozei de edoxaban, în ziua procedurii.

Pentru toți pacienții care urmează să fie supuși cardioversiei:

Trebuie obținută confirmarea că pacientul a luat edoxaban conform prescripției, înainte de cardioversie. Deciziile privind inițierea și durata tratamentului trebuie să urmeze ghidurile stabilite pentru tratamentul anticoagulant la pacienții care urmează să fie supuși cardioversiei.

SCHIMBAREA TRATAMENTULUI PACIENȚILOR LA SAU DE LA EDOXABAN

Schimbarea tratamentului pacienților la sau de edoxaban este același atât pentru indicațiile TVP, cât și pentru NVAf. Trebuie menționat că, odată ce unui pacient i se schimbă tratamentul la edoxaban, Raportul Internațional Normalizat (INR), timpul de protrombină (TP) sau timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) nu sunt măsurători utile pentru efectul anticoagulant.

DE LA ANTICOAGULANTE ORALE NON-AVK LA EDOXABAN

Se întrerupe anticoagulantul oral non-antagonist al vitaminei K (non-AVK) și se începe tratamentul cu edoxaban la momentul următoarei doze de non-AVK.

DE LA TERAPIA CU VKA LA EDOXABAN

Când se face conversia terapiei pacienților de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la edoxaban, se întrerupe warfarina sau alte terapii cu AVK și se începe tratamentul cu edoxaban atunci când INR este $\leq 2,5$.

Întrerupere warfarină sau alte terapii cu AVK

Monitorizare INR până la $\leq 2,5$

Începere tratament cu edoxaban o dată pe zi

DE LA EDOXABAN LA ANTICOAGULANTE ORALE NON-AVK

Se întrerupe edoxabanul și se începe anticoagulantul non-AVK la momentul următoarei doze programate de edoxaban.

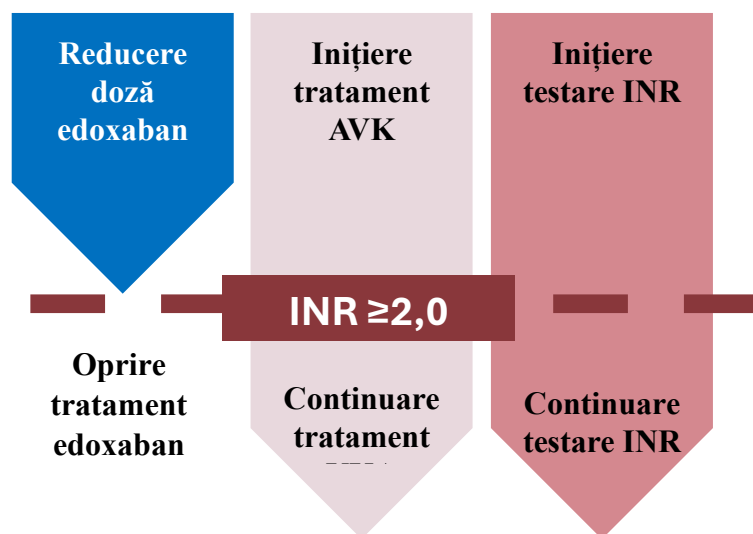
DE LA EDOXABAN LA TERPIA CU AVK

OPȚIUNEA ORALĂ

Dacă se face conversia terapiei unui pacient de la edoxaban 60 mg la terapia cu AVK, se va administra o doză de 30 mg de edoxaban o dată pe zi, împreună cu doza corespunzătoare de AVK.

Dacă se face conversia terapiei unui pacient de la edoxaban 30 mg la terapia cu AVK, se va administra o doză de 15 mg de edoxaban o dată pe zi, împreună cu doza corespunzătoare de AVK.

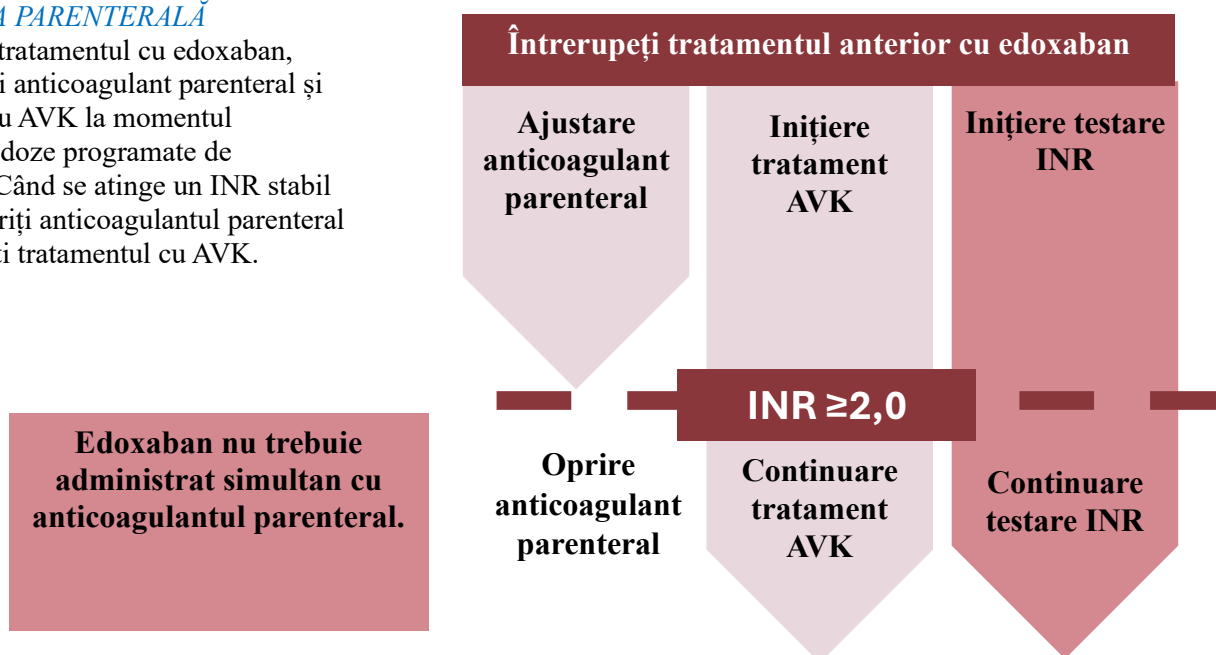
Se recomandă ca, în primele 14 zile de terapie concomitentă, INR-ul să fie măsurat de cel puțin 3 ori, imediat înainte de administrarea dozei zilnice de edoxaban. Se continuă administrarea concomitentă până când se atinge un INR stabil $\geq 2,0$. În acest moment, tratamentul cu edoxaban trebuie întrerupt.



Majoritatea pacienților (85%) ar trebui să poată atinge un INR $\geq 2,0$ în termen de 14 zile de la administrarea concomitentă de edoxaban și AVK. Există un risc de anticoagulare insuficientă în timpul tranziției de la edoxaban la AVK. Trebuie asigurată o anticoagulare adecvată continuă pe parcursul oricărei tranziții către un alt anticoagulant. Pacienții nu trebuie să ia o doză de încărcare de AVK pentru a atinge rapid un INR stabil între 2 și 3. Pentru recomandări suplimentare în acest sens, vă rugăm să consultați RCP-ul produsului.

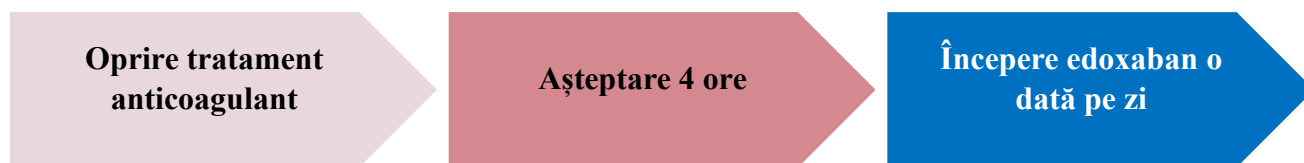
OPȚIUNEA PARENTERALĂ

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

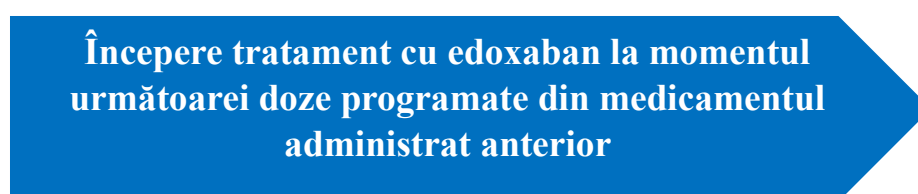


DE LA ANTICOAGULANT PARENTERAL LA EDOXABAN

Pacienții care primesc un medicament parenteral administrat continuu, cum ar fi heparina nefracționată (HNF):



Pacienții care primesc un medicament parenteral cu doză fixă, cum ar fi heparina cu greutate moleculară mică (HGMM):



DE LA EDOXABAN LA ANTICOAGULANT PARENTERAL

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

CONTRAINDICAȚII

Ca anticoagulant, edoxaban poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, pacienții cărora li s-a prescris edoxaban trebuie să fie atenți monitorizați pentru a observa dacă există semne de sângerare.

Edoxaban este <u>contraindicat</u> la următorii pacienți:
La cei cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
La cei cu sângerare activă semnificativă clinic.
La cei cu leziuni sau afecțiuni cu risc semnificativ de sângerare majoră, cum sunt: – Ulcerații gastrointestinale (GI) actuale sau recente – Neoplasme maligne cu risc mare de sângerare – Leziuni sau intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului sau coloanei vertebrale – Chirurgie oftalmică recentă – Hemoragie intracraniană recentă – Varice esofagiene suspectate sau diagnosticate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale
La cei cu boli hepatice asociate cu coagulopatie și risc relevant clinic de sângerare

La cei care urmează un tratament concomitent cu alte anticoagulante, de exemplu, heparină nefracționată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.), derivate de heparină (fondaparinux etc.), anticoagulante orale (warfarină, dabigatran etexilat, rivaroxaban, apixaban etc.), cu excepția cazurilor de schimbare a terapiei la sau de la edoxaban sau când HNF este administrat în doze necesare pentru menținerea unui cateter venos central sau arterial deschis

Tratamentul cu edoxaban este contraindicat în timpul sarcinii, iar femeile aflate în perioada fertilă ar trebui să evite să rămână gravide în timpul tratamentului. Deoarece edoxabanul este, de asemenea, contraindicat în timpul alăptării, trebuie luată o decizie privind întreruperea terapiei sau oprirea alăptării

La cei cu hipertensiune arterială severă netratată

POPULAȚII CU RISC CRESCUT DE SÂNGERARE

POPULAȚII SPECIALE DE PACIENȚI

Mai multe grupuri de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa dacă prezintă semne și simptome specifice complicațiilor hemoragice. Orice decizie de tratament trebuie să fie bazată pe o evaluare atentă a beneficiului tratamentului în raport cu riscul de sângerare.

Funcția renală trebuie evaluată la toți pacienții, prin calcularea clearance-ului creatininei (ClCr) înainte de inițierea tratamentului cu edoxaban, pentru a exclude pacienții cu boală renală în stadiu terminal (adică ClCr <15 mL/min), pentru a utiliza doza corectă de edoxaban la pacienții cu ClCr 15–50 mL/min (30 mg o dată pe zi), la pacienții cu ClCr >50 mL/min (60 mg o dată pe zi) și atunci când se ia decizia de a utiliza edoxaban la pacienții cu ClCr crescut.

Funcția renală trebuie evaluată atunci când se suspectează o modificare a funcției renale pe parcursul tratamentului.

Pacienți cu insuficiență renală	
Boală renală în stadiu terminal: dializă, insuficiență renală (ClCr <15 mL/min)	Nu este recomandat
Insuficiență renală moderată sau severă (ClCr 15–50 mL/min)	Reducerea dozei la 30 mg o dată pe zi (consultați secțiunea <i>Reducerea dozei</i>)
Insuficiență renală ușoară (ClCr 51–80 mL/min)	Nu este necesară reducerea dozei – 60 mg o dată pe zi
Funcția renală în FANV	
Pacienții cu NVAf și ClCr ridicat	Există o tendință de scădere a eficacității cu creșterea clearance-ului creatininei pentru edoxaban față de warfarina bine gestionată, prin urmare, edoxabanul ar trebui utilizat la pacienții cu NVAf și ClCr ridicat doar după o evaluare atentă a riscului individual de tromboembolism și sângerare.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Boli hepatice asociate cu coagulopatie și risc relevant clinic de sângerare	Contraindicat
Insuficiență hepatică ușoară sau moderată	Nu este necesară reducerea dozei – 60 mg o dată pe zi; se va utiliza cu precauție
Insuficiență hepatică severă	Nu este recomandat
Enzime hepatice crescute ALT/AST >2× limita superioară a valorilor normale (ULN) sau bilirubină totală ≥1,5× ULN	Se va utiliza cu precauție

Înainte de inițierea, precum și pe parcursul tratamentului pe termen lung (>1 an) cu edoxaban, trebuie efectuate teste pentru evaluarea funcției hepatice.

Pacienți care primesc tratament concomitent	
Inhibitori ai gp P (glicoproteina P): ciclosporină, dronedaronă, eritromicină, ketoconazol	Reducerea dozei la 30 mg o dată pe zi (consultați secțiunea <i>Reducerea dozei</i>)
Amiodaronă, chinidină, verapamil sau claritromicină	Nu este necesară reducerea dozei – 60 mg o dată pe zi
Inductori ai gp P (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare)	Se va utiliza cu precauție
Substraturi ale gp P (de exemplu, digoxină)	Nu este necesară modificarea dozei – 60 mg o dată pe zi
Medicație care afectează hemostaza, cum ar fi AINS, aspirină/acid acetilsalicilic (AAS), alți agenți antitrombotici, terapie fibrinolitică sau inhibitori ai agregării plachetare	Nu este recomandat. Edoxaban poate fi administrat concomitent cu doze mici de AAS (≤100 mg/zi).
Utilizarea cronică a AINS	Nu este recomandat
Inhibitori selectivi ai recaptării serotonininei (ISRS) / Inhibitori ai recaptării serotonininei și norepinefrinei (IRSN)	Posibilitatea unui risc crescut de sângerare

MANAGEMENTUL PERIOPERATORIU

În situațiile în care un pacient necesită o intervenție chirurgicală sau o procedură invazivă (inclusiv extracția dinților), și dacă anticoagularea trebuie întreruptă pentru a reduce riscul de sângerare, tratamentul cu edoxaban trebuie oprit cu cel puțin 24 de ore înainte de intervenția respectivă și trebuie luate precauții corespunzătoare, din cauza riscului crescut de tromboză. Timpul de înjumătățire al edoxabanului este de 10–14 ore. Deoarece edoxabanul este 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 oprească edoxabanul cu cel puțin 24 de ore înainte, sau procedura nu poate fi amânată, trebuie utilizată judecata clinică pentru a evalua riscurile de sângerare în raport cu urgența intervenției.

ÎNTRERUPERE TEMPORARĂ

Pauzele în tratament trebuie evitate pe cât posibil. Totuși, dacă o întrerupere temporară este inevitabilă (de exemplu, înainte de o intervenție chirurgicală sau o procedură invazivă), tratamentul cu edoxaban trebuie reluat cât mai curând posibil.

Tratamentul cu edoxaban trebuie reluat după intervențiile chirurgicale sau alte proceduri imediat ce hemostaza adecvată a fost stabilită, având în vedere că timpul necesar pentru apariția efectului terapeutic anticoagulant al edoxabanului este de 1–2 ore. Dacă produsele medicinale orale nu pot fi administrate în timpul sau după intervenția chirurgicală, se poate lua în considerare administrarea unui anticoagulant parenteral, urmând ca tratamentul să fie schimbat ulterior cu edoxaban oral, o dată pe zi.

SUPRADOZAJ

Supradozajul cu edoxaban poate duce la hemoragie.

Un antidot specific care să antagonizeze efectul farmacodinamic al edoxabanului nu este disponibil.

Administrarea timpurie de cărbune activat poate fi luată în considerare în caz de supradozaj cu edoxaban pentru a reduce absorbția. Această recomandare se bazează pe tratamentele standard pentru supradozajul cu medicamente și pe datele disponibile pentru compuși similari, deoarece utilizarea cărbunelui activat pentru a reduce absorbția edoxabanului nu a fost studiată în mod specific în cadrul programului clinic edoxaban.

MANAGEMENTUL COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE

Dacă apar complicații hemoragice, tratamentul trebuie întârziat sau întrerupt, având în vedere timpul de înjumătățire al edoxabanului (10–14 ore).

Managementul trebuie individualizat în funcție de severitatea și locația hemoragiei:

- **Tratament simptomatic**, cum ar fi compresia mecanică, intervenția chirurgicală, înlocuirea fluidelor și suportul hemodinamic, produse de sânge (globule roșii concentrate sau plasmă proaspăt congelată, în funcție de anemia sau coagulopatia asociată) sau transfuzia de plachete sanguine.
- Pentru sângerările care pun viața în pericol și care nu pot fi controlate cu măsuri precum transfuzia sau hemostaza, administrarea unui **concentrat de complex protrombinic cu 4 factori (CCP) la 50 IU/kg** a demonstrat că inversează efectele edoxabanului la 30 de minute după finalizarea perfuziei.

Hemodializa nu contribuie semnificativ la clearance-ul edoxabanului.

TESTE DE COAGULARE DE ROUTINĂ

Tratamentul cu edoxaban nu necesită monitorizarea clinică de rutină a coagulării. Ca urmare a inhibiției factorului Xa, edoxabanul prelungește valorile testelor standard de coagulare, cum ar fi INR, timpul de protrombină (PT) sau timpul parțial de tromboplastină activată (aPTT). Schimbările observate în valorile acestor teste de coagulare la doza terapeutică așteptată sunt mici și supuse unui grad mare de variabilitate. Prin urmare, aceste teste nu sunt recomandate pentru a evalua efectele farmacodinamice ale edoxabanului.

Efectul asupra anticoagulării poate fi estimat printr-un test cantitativ calibrat anti-FXa, care poate fi util în situații excepționale, de exemplu, supradozaj și intervenții chirurgicale de urgență.

Cu toate acestea, **nu există teste de sânge sau teste specifice disponibile pentru edoxaban.**

RAPORTAREA REACȚIILOR ADVERSE SUSPECTE

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea produsului medicamentos este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al produsului medicamentos. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate direct 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
e-mail: adr@anm.ro
Raportare online: <https://adr.anm.ro/>
Website: www.anm.ro

De asemenea, reacțiile adverse pot fi raportate și către Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață, la următoarele date de contact:

Egis Rompharma S.R.L.

Adresă: One United Tower, Calea Floreasca nr. 165, sector 1, etaj 4, 014459 București, România
Tel: 021 412.00.43
E-mail: farmacovigilenta@egis.ro

Informații suplimentare: Dacă aveți întrebări, aveți nevoie de informații suplimentare sau de copii suplimentare ale acestei broșuri sau ale prospectelor pentru pacienți, vă rugăm să contactați reprezentantul local al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață, la următoarele date de contact:

Egis Rompharma S.R.L.

Adresă: One United Tower, Calea Floreasca nr. 165, sector 1, etaj 4, 014459 București, România
Tel: + 40 21 412.00.17 ; 021 412.00.31 ; 021 412.00.43
E-mail: farmacovigilenta@egis.ro