

Ghidul medicului prescriptor

Setiapo (edoxaban)

Acest ghid este destinat medicilor prescriptori în ceea ce privește utilizarea Setiapo (edoxaban)

Acesta include următoarele informații:

- Cardul de alertă pentru pacient
- Indicații
- Recomandări de dozare și reducere a dozei
- Populații cu risc crescut de sângerare
- Informații despre trecerea pacienților la sau de la edoxaban
- Gestionarea perioperatorie
- Întreruperea temporară
- Supradozaj
- Complicații de sângerare
- Testarea coagulării

Cuprins

INDICAȚII	3
DOZARE	4
Trecerea la sau de la edoxaban	6
Contraindicații	8
Populații speciale de pacienți	9
Gestionarea perioperatorie	11
Întreruperea temporară	11
Supradozaj	11
Gestionarea complicațiilor hemoragice	12
Testarea de rutină a coagulării	12
Apel la raportarea reacțiilor adverse	12

GHIDUL MEDICULUI PRESCRIPTOR

Ghidul medicului prescriptor oferă recomandări pentru utilizarea edoxaban astfel încât să fie redus la minimum riscul de sângerare în timpul tratamentului cu edoxaban. Ghidul medicului prescriptor nu înlocuiește Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), care poate fi accesat la următoarea pagină web:

<https://nomenclator.anm.ro/medicamente>.

CARDUL DE ALERTĂ PENTRU PACIENT

Fiecare pacient aflat în tratament cu edoxaban primește un card de alertă pentru pacient inclus în ambalajul medicamentului. Vă rugăm să vă asigurați că pacienții au cunoștință despre acest card.

Cardul va informa medicii, stomatologii, farmaciștii și alți profesioniști din domeniul sănătății despre tratamentul anticoagulant al pacientului, împreună cu detaliile de contact de urgență. Încurajați pacienții să aibă acest card cu ei în orice moment și să-l arate profesioniștilor din domeniul sănătății înainte de orice consultație sau procedură.

Pacienților le trebuie reamintită importanța respectării regimului de tratament, necesitatea de a urmări semnele și simptomele sângerării, precum și situațiile când trebuie să solicite sfatul medicului.

INDICAȚII

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

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

DOZARE

Pentru a prescrie doza adecvată, este important să se măsoare clearance-ul creatininei și greutatea corporală înainte de inițierea tratamentului cu edoxaban. Ambele rezultate trebuie documentate în mod corespunzător în fișa pacientului și trebuie verificate și documentate în mod regulat pe toată durata tratamentului cu edoxaban.

DOZA RECOMANDATĂ

Doza recomandată este de **60 mg** edoxaban o dată pe zi.

Doza recomandată

60
mg

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

Medicamentul poate fi luat cu sau fără alimente.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatele de edoxaban pot fi zdrobite și amestecate cu apă sau piure de mere și administrate imediat, pe cale orală. Alternativ, comprimatele de edoxaban pot fi zdrobite și suspendate într-o cantitate mică de apă și livrate imediat printr-un tub nazogastric sau un tub de alimentare gastrică, după care acesta trebuie clătit cu apă. Comprimatele de edoxaban zdrobite sunt stabile în apă și piure de mere până la 4 ore.

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

Durata tratamentului pentru TEV (TVP și EP) și prevenirea TEV recurentă trebuie individualizată, după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului față de riscul de sângerare. Durata scurtă a tratamentului (cel puțin 3 luni) trebuie să aibă la bază factori de risc tranzitorii (de exemplu, intervenții chirurgicale recente, traume, imobilizare), iar duratele mai lungi trebuie să aibă la bază factori de risc permanenți sau TVP sau EP idiopatice.

REDUCEREA DOZEI

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

O doză de **30 mg o dată pe zi** este necesară pentru anumiți pacienți cu unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici:

Insuficiență renală moderată sau severă
(clearance-ul creatininei ClCr 15-50 ml/min)

Greutate corporală ≤ 60 kg

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

30
mg

INIȚIEREA TRATAMENTULUI

Pentru tratamentul TEV, pacienții trebuie să primească o cură inițială de heparină timp de cel puțin 5 zile înainte de tratamentul cu edoxaban.

Acest lucru nu este necesar pentru inițierea tratamentului cu edoxaban la pacienții cu FANV pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice.

Informații despre trecerea pacienților de la alte tratamente la edoxaban pot fi găsite în secțiunea următoare referitoare la comutarea tratamentului.

DOZA LIPSĂ

Dacă o doză de edoxaban este omisă, aceasta trebuie administrată imediat și apoi tratamentul trebuie continuat ziua următoare cu administrarea medicamentului o dată pe zi, după cum este recomandat. Pacientul nu trebuie să utilizeze de două ori doza prescrisă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

PACIENT SUPUS CARDIOVERSIEI

Edoxaban poate fi inițiat sau continuat la pacienții care pot necesita cardioversie. Pentru cardioversia ghidată prin ecocardiograma 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 de 12 ore după administrarea dozei de edoxaban, în ziua procedurii.

Pentru toți pacienții supuși cardioversiei: Înainte de cardioversie, trebuie solicitată confirmarea că pacientul a luat edoxaban conform prescripției. Deciziile privind inițierea și durata tratamentului trebuie să urmeze ghidurile stabilite pentru tratamentul anticoagulant la pacienții supuși cardioversiei.

COMUTAREA LA SAU DE LA EDOXABAN

Trecerea pacienților la sau de la tratamentul cu edoxaban este aceeași atât pentru indicațiile TEV, cât și pentru FANV. Trebuie remarcat faptul că, odată ce un pacient este trecut la tratamentul cu edoxaban, raportul internațional normalizat (INR), timpul de protrombină (TP) sau timpul de tromboplastină parțială activată (aPTT) nu sunt măsurători utile pentru efectul anticoagulant.

DE LA ANTICOAGULANTE ORALE ALTELE DECÂT AVK LA EDOXABAN

Întrerupeți anticoagulantul oral - altul decât un antagonist al vitaminei K (AVK) - și începeți tratamentul cu edoxaban în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de anticoagulant oral.

DE LA TRATAMENTUL CU AVK LA EDOXABAN

Când pacienții sunt trecuți de la terapia AVK la edoxaban, întrerupeți warfarina sau altă terapie AVK și începeți tratamentul cu edoxaban când **INR este de $\leq 2,5$** .

STOP AVK

START edoxaban
o dată ce INR $\leq 2,5$

DE LA ANTICOAGULANT PARENTERAL LA EDOXABAN

Pacienții cărora li se administrează continuu medicament parenteral, cum ar fi **heparina nefracționată (HNF)**:

Întrerupeți perfuzia

START edoxaban

Așteptați 4 ore

Pacienții tratați cu medicament parenteral în doză fixă, cum ar fi **heparina cu greutate moleculară mică (HGMM)**:

Începeți tratamentul cu edoxaban în momentul programat pentru administrarea următoarei doze programate din tratamentul anterior.

DE LA EDOXABAN LA ANTICOAGULANTE ORALE ALTELE DECÂT AVK

Întrerupeți administrarea de edoxaban și începeți tratamentul cu anticoagulantul altul decât AVK în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de edoxaban.

DE LA EDOXABAN LA TERAPIA AVK: OPȚIUNEA ORALĂ

- A.** Dacă un pacient trece **de la** edoxaban **60 mg** la terapie cu AVK, **se administrează o doză de 30 mg** de edoxaban o dată pe zi, **împreună cu doza** corespunzătoare de AVK.
- B.** Dacă un pacient trece **de la** edoxaban **30 mg** la terapie cu AVK, **se administrează 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**, valoarea **INR să fie măsurată** de cel puțin **3 ori chiar înainte** de administrarea **dozei zilnice de edoxaban**. Continuați să **administrați concomitent până când** se obține o valoare **INR stabilă $\geq 2,0$** . În acest moment, **întrerupeți edoxaban**.

Majoritatea pacienților (85%) trebuie să poată atinge o valoare a INR $\geq 2,0$ în decurs de 14 zile de la administrarea concomitentă de edoxaban și AVK. Există un potențial de anticoagulare neadecvată în timpul tranziției de la edoxaban la AVK. Trebuie asigurată o anticoagulare adecvată continuă în timpul oricărei tranziții la un anticoagulant alternativ. Pacienților nu trebuie să li se administreze o doză de încărcare de AVK pentru atingerea rapidă a unei valori stabile a INR cuprinsă între 2 și 3. Pentru recomandări suplimentare în acest sens, vă rugăm să consultați RCP-ul.

DE LA EDOXABAN LA TERAPIA AVK: OPȚIUNEA PARENTERALĂ

Întrerupeți tratamentul cu edoxaban, administrați **anticoagulant parenteral și AVK** în momentul programat pentru administrarea **următoarei doze** de edoxaban. Când se obține o valoare **INR stabilă de $\geq 2,0$** , **întrerupeți anticoagulantul parenteral** și continuați tratamentul cu AVK.



**EDOXABAN NU TREBUIE ADMINISTRAT
CONCOMITENT CU ANTICOAGULANT PARENTERAL.**

DE LA EDOXABAN LA ANTICOAGULANT PARENTERAL

Se administrează doza inițială de anticoagulant parenteral în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de edoxaban.

CONTRAINDICAȚII

Ca anticoagulant, edoxaban poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, pacienții cărora li s-a prescris edoxaban trebuie monitorizați cu atenție pentru semne de sângerare.

Edoxaban este contraindicat la următorii pacienți:

- Cei cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Cei cu sângeri active semnificative din punct de vedere clinic;
- Cei cu o leziune sau o afecțiune cu risc semnificativ de sângerare majoră, cum ar fi:
 - Ulcerație gastrointestinală (GI) curentă sau recentă;
 - Neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare;
 - Leziuni recente la nivelul creierului sau măduvei spinării;
 - Intervenție chirurgicală recentă cerebrală, spinală sau oftalmică;
 - Hemoragie intracraniană recentă;
 - Varice esofagiene suspectate sau cunoscute, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore.
- Cei cu afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc de sângerare semnificativ clinic;
- Cei care urmează tratament concomitent cu orice alte anticoagulante, de exemplu heparină nefracționată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.), derivați de heparină (fondaparinux etc.), anticoagulante orale (warfarină, dabigatran etexilat, rivaroxaban, apixaban etc.), exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului la sau de la edoxaban sau atunci când HNF este administrat în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial;
- Edoxaban este contraindicat în timpul sarcinii, iar femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să evite să rămână însărcinate în timpul tratamentului cu edoxaban. Deoarece edoxaban este, de asemenea, contraindicat în timpul alăptării, trebuie **luată decizia fie de a întrerupe tratamentul, fie de a întrerupe alăptarea.**
- Cei cu hipertensiune arterială severă necontrolată.

POPULAȚII SPECIALE DE PACIENȚI

Mai multe grupe de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește semnele și simptomele complicațiilor hemoragice. Orice decizie de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiului tratamentului comparativ cu riscul de sângerare.

Funcția renală trebuie evaluată la toți pacienții prin calcularea ClCr înainte de inițierea tratamentului cu edoxaban pentru a exclude pacienții cu afectare 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 decide utilizarea edoxaban la pacienții cu ClCr crescut.

Funcția renală trebuie evaluată atunci când se suspectează o modificare a funcției renale în timpul tratamentului.

Pacienți cu insuficiență renală

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

Funcția renală în FANV

Pacienți cu FANV și clearance-ul creatininei crescut	Există o tendință de scădere a eficacității odată cu creșterea clearance-ului creatininei pentru edoxaban comparativ cu warfarina bine-gestionată, prin urmare edoxaban trebuie utilizat la pacienții cu FANV și ClCr crescut numai după o evaluare atentă a riscului individual tromboembolic și hemoragic.
---	--

Pacienți cu insuficiență hepatică

Afectare hepatică asociată cu coagulopatie și sângerări relevante din punct de vedere clinic	Contraindicat
Insuficiență hepatică ușoară sau moderată	Nu este necesară reducerea dozei (60 mg OD, a se utiliza cu precauție)
Insuficiență hepatică severă	Nu este recomandat
Concentrații crescute ale enzimelor hepatice ALT/AST >2x LSVN sau bilirubinemie totală ≥1,5x LSVN	Utilizați cu precauție

Înainte de inițiere și în timpul tratamentului pe termen lung (>1 an) cu edoxaban, trebuie efectuată testarea funcției hepatice

ALT – alaninaminotransferază; AST – aspartataminotransferază; LSVN – limita superioară a valorilor normale.

Pacienți care primesc tratament concomitent

Inhibitori ai gp-P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină, ketoconazol	Reducerea dozei la 30 mg o dată pe zi (OD) (a se vedea secțiunea Reducerea dozei)
Amiodarona, chinidină, verapamil sau claritromicina	Nu este necesară reducerea dozei – 60 mg OD
Inductori ai gp-P (de exemplu rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbitol sau sunătoare)	Utilizați cu precauție
Substraturi gp-P (digoxină)	Nu este necesară reducerea dozei – 60 mg OD
Medicamente care afectează hemostaza, cum ar fi AINS, aspirină/acid acetilsalicilic (AAS), alți agenți antitrombotici, terapie fibrinolitică sau inhibitori de agregare plachetară	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 serotoninei (ISRS)/inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN)	Posibilitatea unui risc crescut de sângerare

Gp-P – glicoproteina P; AINS – antiinflamatoare non-steroidiene.

GESTIONAREA PERIOPERATORIE

În situațiile în care un pacient necesită o intervenție chirurgicală sau o procedură invazivă (inclusiv extracție dentară) și dacă anticoagularea trebuie întreruptă pentru a reduce riscul de sângerare, edoxaban trebuie oprit cu cel puțin 24 de ore înainte și trebuie manifestată precauția adecvată din cauza riscului crescut de tromboză. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al edoxaban este de 10-14 ore. Deoarece edoxaban este un inhibitor reversibil al factorului Xa, activitatea sa anticoagulantă trebuie să scadă în 24-48 de ore de la ultima doză administrată.

Dacă nu este posibilă oprirea edoxaban cu cel puțin 24 de ore înainte sau procedura nu poate fi amânată, trebuie utilizat raționamentul clinic pentru a evalua riscurile de sângerare în raport cu urgența intervenției.

ÎNTRERUPEREA TEMPORARĂ

Întreruperile tratamentului trebuie evitate ori de câte ori este posibil. Cu toate acestea, dacă întreruperea 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 procedurile chirurgicale sau de altă natură de îndată ce s-a stabilit o hemostază corespunzătoare, menționând că timpul până la debutul efectului terapeutic anticoagulant al edoxaban este de 1-2 ore. Dacă medicamentele orale nu pot fi administrate în timpul sau după intervenția chirurgicală, luați în considerare administrarea unui anticoagulant parenteral și apoi treceți la edoxaban oral o dată pe zi.

SUPRADOZAJ

Supradozajul cu edoxaban poate duce la hemoragie.

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

Administrarea precoce a cărbunelui activ poate fi luată în considerare în caz de supradozaj cu edoxaban pentru a reduce absorbția. Această recomandare se bazează pe tratamentul standard al supradozajului și pe datele disponibile cu compuși similari, deoarece utilizarea cărbunelui activ pentru a reduce absorbția edoxabanului 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 plasmatică prin eliminare al edoxaban (10-14 ore). Tratamentul trebuie individualizat în funcție de severitatea și localizarea hemoragiei:

- Tratament simptomatic, cum ar fi compresie mecanică, intervenție chirurgicală, substituție de lichide și susținere hemodinamică, utilizarea de produse din sânge sau transfuzie cu componente sanguine.
- Pentru sângerările care pun viața în pericol și care nu pot fi controlate prin măsuri precum transfuzia sau hemostaza, s-a demonstrat că administrarea unui concentrat de complex protrombinic (CCP) cu 4 factori la 50 UI/kg inversează efectele edoxaban la 30 de minute după terminarea 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 urmare a inhibării factorului Xa, tratamentul cu edoxaban crește valorile testelor standard de coagulare, cum ar fi INR, timpul de protrombină (TP) sau timpul de tromboplastină parțială activată (TTPa). Modificările observate în cazul acestor teste de coagulare la doza terapeutică așteptată sunt mici și supuse unui grad ridicat de variabilitate. Prin urmare, aceste teste nu sunt recomandate pentru evaluarea efectelor farmacodinamice ale edoxabanului.

Efectul asupra anticoagulării poate fi estimat printr-o determinare cantitativă calibrată anti-FXa, care poate fi util în situații excepționale, de exemplu în cazul supradozajului și intervențiilor chirurgicale de urgență. Cu toate acestea, nu există teste sanguine sau teste specifice disponibile pentru edoxaban.

APEL LA RAPORTAREA REACȚIILOR ADVERSE

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Setiapo (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 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
Raportare online: <https://adr.anm.ro/>
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:
S.C. Zentiva S.A.
Blv. Theodor Pallady nr. 50, sector 3, București, cod 032266
Tel.: + 40 21 304 75 97
E-mail: PV-Romania@zentiva.com

ZEN.EDO.06.25.000764304