



Gids voor voorschrijvers

De risico-minimalisatie materialen voor LIXIANA® (edoxaban), zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Deze gids bevat aanbevelingen voor een veilig gebruik van LIXIANA® (edoxaban) om het risico op bloedingen te verkleinen.

OVERZICHT

Deze gids is specifiek bedoeld voor voorschrijvers met betrekking tot het gebruik van LIXIANA® (edoxaban). Deze gids bevat informatie over:

- Indicaties
- Dosering
- Relevante informatie over het risico op bloedingen
- Populaties met een potentieel hoger risico op bloedingen
- Contra-indicaties
- Overschakelen van patiënten naar en van LIXIANA®
- Aanbevelingen bij chirurgische of invasieve procedures
- Tijdelijke stopzetting
- Overdosering
- Behandeling van een bloeding
- Standaardstollingstests
- Patiëntenwaarschuwingskaart
- Melden van bijwerkingen

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken (SPK) voor de volledige voorschrijfinformatie.

Wanneer de controles en herbeoordeling van het gebruik van edoxaban aan de huisarts worden overgedragen, dient u de huisarts te informeren over de belangrijke risico's en de additionele risico minimalisatie materialen van edoxaban. Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

INDICATIES

LIXIANA® (edoxaban) is een direct oraal antistollingsmiddel. Voor gedetailleerde informatie over de indicatie wordt u verwezen naar de meest recente "Samenvatting van de Productenkenmerken (SmPC)" op www.cbg-meb.nl.

DOSERING

De aanbevolen dosis Lixiana® is **60 mg in een eenmaal daagse tablet.**



60 mg

Een **dosisverlaging** naar eenmaal daagse dosis van 30 mg is aanbevolen bij patiënten met een of meerdere van de volgende klinische factoren:

Matige of ernstige nierfunctiestoornis
(creatinineklaring [CrCl] 15–50 ml/min)

Lichaamsgewicht \leq 60 kg

Gelijktijdig gebruik van de P-gp-remmers
dronedarone, ciclosporine, erytromycine,
ketoconazol



30 mg

Vergeeten dosis

Wanneer een patiënt een dosis LIXIANA® is vergeten, moet de dosis onmiddellijk genomen worden en wordt de volgende dag doorgedaan met de aanbevolen eenmaal daagse inname. De patiënt mag niet het dubbele van de voorgeschreven dosis op dezelfde dag innemen om een overgeslagen dosis in te halen.

RELEVANTE INFORMATIE OVER HET RISICO OP BLOEDINGEN

Als antistollingsmiddel kan LIXIANA® het risico op bloedingen verhogen. Net als voor andere antistollingsmiddelen wordt aanbevolen LIXIANA® met voorzichtigheid te gebruiken bij patiënten met verhoogd risico op bloeding. Toediening van LIXIANA® dient gestaakt te worden als ernstige bloedingen optreden.

Verschillende subgroepen van patiënten hebben een verhoogd risico op bloedingen. Elke beslissing met betrekking tot behandeling moet gebaseerd zijn op zorgvuldige beoordeling van het voordeel van de behandeling ten opzichte van het risico op bloedingen. Deze patiënten moeten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van complicaties veroorzaakt door bloedingen en anemie. Bij elke onverklaarbare daling in hemoglobine of bloeddruk dient gezocht te worden naar een bloedingslocatie.

PATIËNTEN MET EEN POTENTIEEL HOGER RISICO OP BLOEDINGEN

De aanbevelingen voor patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen staan weergegeven in onderstaande tabellen.

Patiënten met klinisch significante actieve bloeding	LIXIANA® is gecontra-indiceerd
Patiënten met een letsel of een aandoening die beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding zoals: <ul style="list-style-type: none">• Huidige of recente zweervorming in het maagdarmkanaal• Maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico• Recent hersen- of spinaal letsel of operatie• Recente oftalmologische operatie,• Recente intracraniële bloeding• Vermoedelijke of gediagnosticeerde slokdarmspataders, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysmata of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen	LIXIANA® is gecontra-indiceerd
Ernstige hypertensie die niet onder controle is	LIXIANA® is gecontra-indiceerd

PATIËNTEN MET NIERFUNCTIESTOORNIS

	Aanbevolen dosering
Terminale nierziekte: dialyse, nierfalen (CrCl < 15 ml/min)	LIXIANA® wordt niet aangeraden
Matige tot ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 15–50 ml/min)	Dosisverlaging tot 30 mg eenmaal daags (zie 'Dosisverlaging')
Milde nierfunctiestoornis (CrCl 51–80 ml/min)	Geen dosisverlaging nodig - 60 mg eenmaal daags

Voorafgaand aan het starten met LIXIANA® en wanneer dit klinisch aangewezen is, dient de nierfunctie te worden getest.

PATIËNTEN MET LEVERFUNCTIESTOORNIS

	Aanbevolen dosering
Leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie en klinisch relevant risico op bloeding	Gecontra-indiceerd
Ernstige leverfunctiestoornis	LIXIANA® wordt niet aanbevolen
Lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis	Geen dosisverlaging nodig - 60 mg eenmaal daags; wees voorzichtig met gebruik
Verhoogde leverenzymwaarden ALT/AST > 2x ULN of totaal bilirubine ≥ 1,5 x ULN	Wees voorzichtig met gebruik

Voorafgaand aan het starten met en tijdens langdurige behandeling (>1 jaar) met LIXIANA®, dient de leverfunctie te worden gecontroleerd.

PATIËNTEN MET DE VOLGENDE COMEDICATIE

	Aanbevolen dosering
P-gp-remmers: ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol	Dosisverlaging tot 30 mg eenmaal daags (zie 'Dosisverlaging')
Amiodaron, kinidine of verapamil	Geen dosisverlaging nodig - 60 mg eenmaal daags
P-gp-inductoren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid)	Wees voorzichtig met gebruik
P-gp-substraten (digoxine)	60 mg eenmaal daags
Patiënten op gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen zoals niet-gefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculair gewicht heparines (enoxaparine, dalteparine, enz.), heparinederivaten (fondaparinux, enz.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, dabigatran etexilaat, rivaroxaban, apixaban enz.), tenzij in het specifieke geval van overschakeling van de behandeling naar of van LIXIANA® of als UFH wordt gegeven in een dosis die nodig is om een centrale veneuze of arteriële katheter open te houden.	LIXIANA® is gecontra-indiceerd
Geneesmiddelen die hemostase beïnvloeden zoals NSAID's, acetylsalicylzuur (ASA) of trombocytenuitremmers	Niet aanbevolen. LIXIANA® kan gelijktijdig met ASA in lage dosis (≤ 100 mg/dag) worden toegediend
Chronisch gebruik van NSAID's	Niet aanbevolen

CONTRA-INDICATIES

LIXIANA® IS GECONTRA-INDICEERD BIJ DE VOLGENDE PATIËNTEN:

- Patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof.
- Patiënten met klinisch significante actieve bloeding.
- Patiënten met een letsel of een aandoening die beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding zoals:
 - o Huidige of recente zweervorming in het maagdarmkanaal
 - o Maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico
 - o Recent hersen- of spinaal letsel of operatie
 - o Recente oftalmologische operatie,
 - o Recente intracranieële bloeding
 - o Vermoedelijke of gediagnosticeerde slokdarmspataders, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysmata of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen.
- Patiënten met leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen.
- Patiënten op gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen zoals niet-gefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculair gewicht heparines (enoxaparine, dalteparine, enz.), heparinederivaten (fondaparinux, enz.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, dabigatran etexilaat, rivaroxaban, apixaban enz.), tenzij in het specifieke geval van overschakeling van de behandeling naar of van LIXIANA® of als UFH wordt gegeven in een dosis die nodig is om een centrale veneuze of arteriële katheter open te houden.
- LIXIANA® is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een zwangerschap vermijden tijdens de behandeling. Daar LIXIANA® ook tijdens het geven van borstvoeding is gecontra-indiceerd, moet worden besloten of de behandeling of de borstvoeding moet worden gestopt.
- Patiënten met ernstige hypertensie die niet onder controle is.

OVERSCHAKELLEN NAAR EN VAN LIXIANA®

Patiënten overschakelen naar of van behandeling met LIXIANA® gebeurt voor alle goedgekeurde indicaties op dezelfde manier. Zodra een patiënt is overgeschakeld naar behandeling met LIXIANA® zijn de Internationaal genormaliseerde ratio (INR), protrombinetijd (PT) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) geen nuttige metingen voor het antistollingseffect.

Overschakelen naar Lixiana®

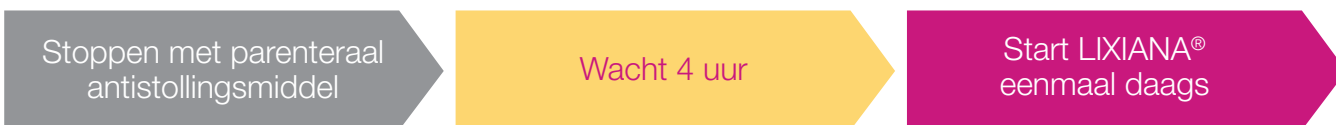
1. Van behandeling met VKA naar LIXIANA®

Stop met warfarine of een andere VKA en start met LIXIANA® wanneer de INR $\leq 2,5$ is.



2. Van parenteraal antistollingsmiddel naar LIXIANA®

Parenterale antistollingsmiddelen en LIXIANA® mogen niet gelijktijdig gebruikt worden. Patiënten op continu toegediend parenteraal antistollingsmiddel zoals intraveneuze (IV) heparine: Stop met de infusie en start 4 uur later met LIXIANA®.



Patiënten op een subcutaan antistollingsmiddel met vaste dosis, zoals laagmoleculair gewicht heparine (LMWH); Stop met het subcutane antistollingsmiddel en start met LIXIANA® op het tijdstip van de volgende geplande subcutane dosis van het antistollingsmiddel.



3. Van orale antistollingsmiddelen anders dan VKA naar LIXIANA®

Stop met het orale antistollingsmiddel anders dan vitamine K-antagonist (VKA) (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) en start met LIXIANA® op het moment van de volgende dosis van het orale antistollingsmiddel.

Overschakelen van Lixiana® naar een ander antistollingsmiddel

1. Van LIXIANA® naar behandeling met VKA

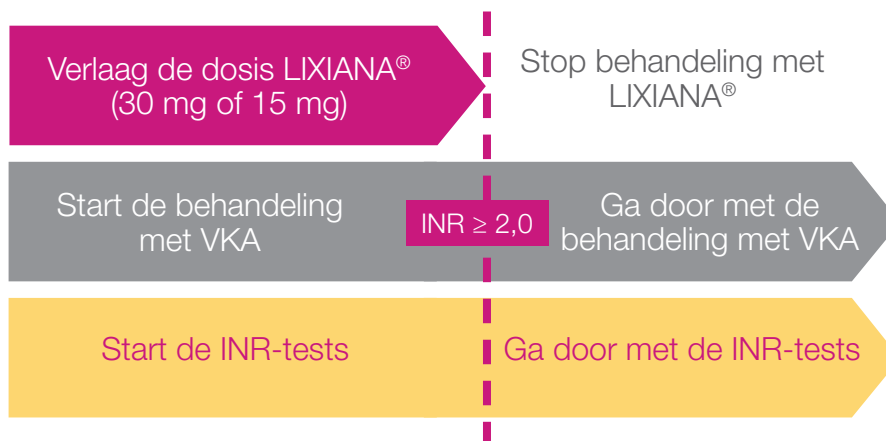
Er zijn twee manieren om naar behandeling met VKA over te stappen, de orale optie en de parenterale optie.

Orale optie:

Bij het overschakelen van een patiënt van LIXIANA® 60 mg naar behandeling met VKA, dient u eenmaal daags een dosis van 30 mg LIXIANA® toe samen met een geschikte VKA-dosis.

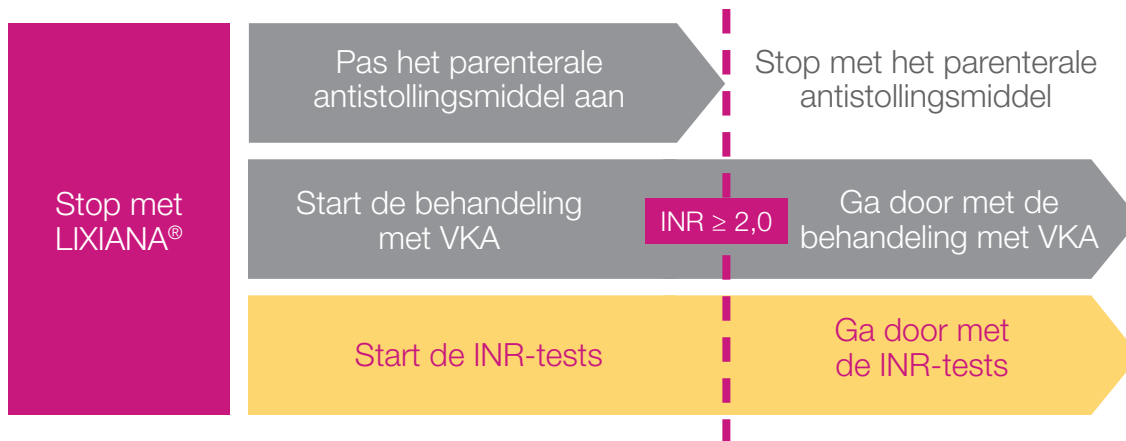
Bij het overschakelen van een patiënt van LIXIANA® 30 mg naar behandeling met VKA, dient u eenmaal daags een dosis van 15 mg LIXIANA® toe samen met een geschikte VKA-dosis.

Het is raadzaam tijdens de eerste 14 dagen van gelijktijdige therapie de INR ten minste 3 keer te meten kort vóór inname van de dagelijkse dosis LIXIANA®. Zodra een INR van $\geq 2,0$ is bereikt, dient te worden gestopt met LIXIANA® en de VKA voort te zetten en te titreren om een INR tussen 2 en 3 te bereiken.



Parenterale optie:

Stop met LIXIANA® en dien een parenteraal antistollingsmiddel en VKA toe op het tijdstip van de volgende geplande dosis LIXIANA®. Zodra een stabiele INR van $\geq 2,0$ is bereikt, wordt de toediening van het parenterale antistollingsmiddel gestopt en de VKA-therapie voortgezet.



2. Van LIXIANA® naar parenteraal antistollingsmiddel

LIXIANA® mag niet gelijktijdig met parenterale anticoagulantia worden toegediend. Stop met LIXIANA® en dien de eerste dosis parenteraal antistollingsmiddel toe op het tijdstip van de volgende geplande dosis LIXIANA®.

3. Van LIXIANA® naar orale antistollingsmiddelen anders dan VKA

Stop met LIXIANA® en start met het niet-VKA antistollingsmiddel op het tijdstip van de volgende geplande dosis LIXIANA®.

AANBEVELINGEN BIJ CHIRURGISCHE OF INVASIEVE PROCEDURES

In situaties waarin een patiënt een chirurgische interventie of invasieve ingreep nodig heeft (inclusief het trekken van een tand of kies), dient ten minste 24 uur van tevoren te worden gestopt met LIXIANA® en dient men voorzichtig te zijn omwille van het verhoogde risico op trombose. De halfwaardetijd van LIXIANA® is 10 – 14 uur. Vermits LIXIANA® een reversibele Factor-Xa-remmer is, zou de antistollingswerking ervan binnen 24 – 48 uur van de laatst toegediende dosis moeten afnemen.

Wanneer het niet mogelijk is ten minste 24 uur van tevoren te stoppen met LIXIANA® of de ingreep niet kan worden uitgesteld, dan moet het verhoogde bloedingsrisico worden afgewogen tegen de urgentie van de ingreep.

TIJDELIJKE STOPZETTING

Onderbrekingen in de behandeling dienen waar mogelijk te worden vermeden. Wanneer een tijdelijke stopzetting echter onvermijdelijk is (bijv. vóór een chirurgische interventie of invasieve ingreep (tand- of kiesextractie of invasieve procedure)), dient zo snel mogelijk opnieuw te worden LIXIANA®.

ADVIES BIJ OVERDOSERING

Overdosering met LIXIANA® kan leiden tot een bloeding.

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar dat het farmacodynamische effect van LIXIANA® tegengaat.

In geval van overdosering met LIXIANA® kan vroegtijdige toediening van actieve kool worden overwogen om de absorptie te verminderen. Deze aanbeveling is gebaseerd op de standaardbehandeling van overdosering van geneesmiddelen en beschikbare gegevens over gelijksoortige verbindingen, daar het gebruik van actieve kool om de absorptie van LIXIANA® te verminderen, niet specifiek onderzocht is in het klinische programma van LIXIANA®.

BEHANDELING VAN EEN BLOEDING

In geval van bloedingscomplicaties dient de behandeling uitgesteld of gestopt te worden, rekening houdend met de halfwaardetijd van LIXIANA® (10 – 14 uur).

In geval van bloeding, dienen de hieronder vermelde maatregelen te worden overwogen.

- Symptomatische behandeling, zoals mechanische compressie, chirurgische hemostase, suppletie van vocht en hemodynamische ondersteuning, bloedproducten of bloedplaatjes.
- Voor een levensbedreigende bloeding die niet onder controle gebracht kan worden met de hierboven vermelde maatregelen, heeft de toediening van een 4-factor protrombinecomplex-concentraat (PCC) van 50 IE/kg aangetoond dat de effecten van LIXIANA® 30 minuten na voltooiing van de infusie, worden tegengegaan.

Hemodialyse draagt niet significant bij aan de klaring van LIXIANA®.

STANDAARDSTOLLINGSTESTS

Voor de behandeling met LIXIANA® is geen routinematige klinische stollingscontrole nodig. Als gevolg van Factor-Xa-remming, verlengt LIXIANA® standaardstollingstests zoals INR, protrombinetijd (PT) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT). De veranderingen die worden waargenomen in deze stollingstests bij de verwachte therapeutische dosis zijn klein en kunnen sterk variëren. Deze tests worden daarom niet aanbevolen voor het bepalen van de farmacodynamische effecten van LIXIANA®.

Er zijn geen specifieke bloedtests of assays beschikbaar voor LIXIANA®.

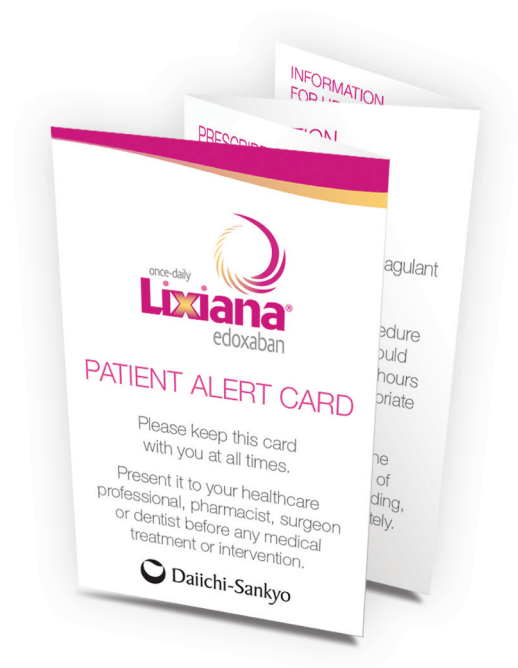
PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART

ZORG ERVOOR DAT ELKE PATIËNT AAN WIE LIXIANA® WORDT VOORGESCHREVEN EEN PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART ONTVANGT.

Deze kaart zal artsen, tandartsen, apothekers en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg informeren over de antistollingsbehandeling van de patiënt en bevat contactgegevens in geval van nood. Spoor patiënten aan om deze kaart te allen tijde bij zich te hebben en hem voorafgaand aan elk consult of elke ingreep aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te laten zien.

Patiënten dienen herinnerd te worden aan het belang van naleving van hun behandelingsregime, de noodzaak alert te zijn voor tekenen en symptomen van bloedingen en wanneer een arts moet worden geraadpleegd.

Patiëntenwaarschuwingsskaarten zijn verkrijgbaar per e-mail via med-info@daiichi-sankyo.nl of door te bellen naar 020/407 20 72.



Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen moeten gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product op 020/ 407 20 72 of pharmacovigilance@daiichi-sankyo.nl.

DAIICHI SANKYO NEDERLAND B.V.
Kabelweg 37
1014 BA Amsterdam
Tel 020/407 20 72

De risico minimalisatie materialen van LIXIANA® zijn beschikbaar op http://www.daiichi-sankyo.nl/producten/producten_nederlandse_markt

Aanvullende informatie betreffende LIXIANA® (edoxaban) is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SPK) en bijsluiters op www.cbg-meb.nl

