

Vodič za liječnike koji propisuju lijek edoksaban

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijekova koji sadrže edoksaban u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijekova koji sadrže edoksaban. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

- Edoksaban **povećava rizik od krvarenja** i može uzrokovati ozbiljna, potencijalno smrtonosna krvarenja. U bolesnika se mora **pozorno pratiti pojava znakova krvarenja**.
- Preporučuje se **primjenjivati s oprezom u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja**.
- Ako nastupe **komplikacije u vidu krvarenja, liječenje treba odgoditi ili prekinuti**, uzimajući u obzir poluvijek edoksabana (10–14 sati).
- Primjena edoksabana **mora se prekinuti u slučaju teškog krvarenja**.
- **Specifični antidot** koji poništava antikoagulacijski učinak edoksabana **nije dostupan**.
- **Istovremena primjena edoksabana s drugim antikoagulansima je kontraindicirana**.
- **Preporučena dnevna doza iznosi 30 mg** u bolesnika:
 - s niskom tjelesnom težinom ≤ 60 kg
 - s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije
 - koji uzimaju **inhibitore P-glikoproteina (P-gp)**
- Potrebno je **pažljivo slijediti smjernice o doziranju u slučaju zamjene edoksabana drugim lijekom i obrnuto**.
- **Obavijestite bolesnika da se u svakom pakiranju lijeka nalazi Kartica s upozorenjem za bolesnika** koja im pruža informacije o znakovima i simptomima krvarenja te kada da potraže savjet liječnika.
- Napomenite bolesnicima da **uvijek nose Karticu sa sobom i da je pokažu zdravstvenom djelatniku prije svakog medicinskog savjeta ili postupka**. Tako će svi zdravstveni djelatnici biti obaviješteni o antikoagulacijskom liječenju bolesnika i imati podatke za kontakt u hitnom slučaju.

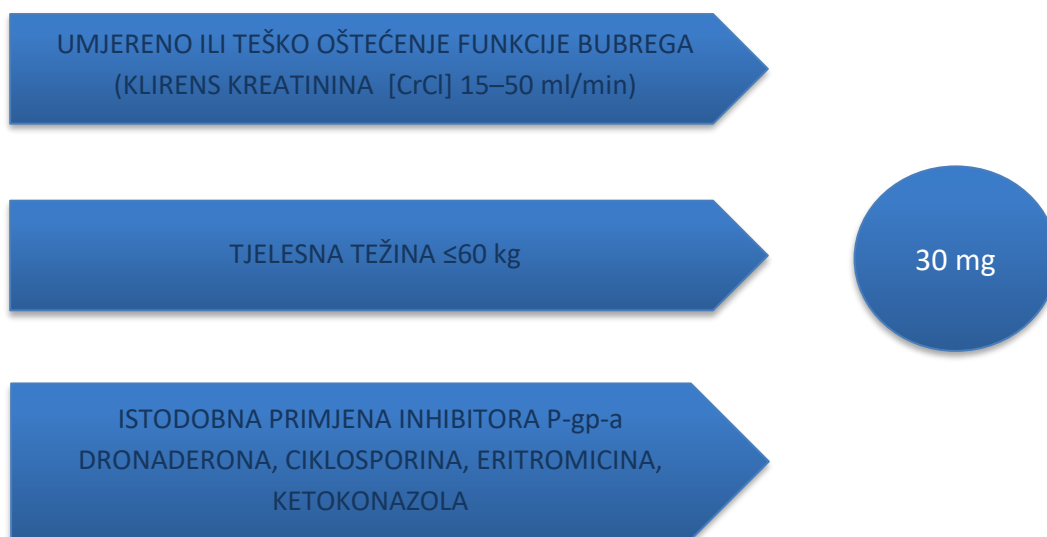
Kontraindikacije

Edoksaban je **kontraindiciran** u sljedećih bolesnika:

- bolesnika s preosjetljivošću na djelatnu tvar
- bolesnika s klinički značajnim aktivnim krvarenjem
- bolesnika s lezijom ili stanjem koje nosi značajan rizik od većeg krvarenja kao što su:
 - postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus
 - zloćudna novotvorina s visokim rizikom od krvarenja
 - nedavna ozljeda ili kirurški zahvat na mozgu ili leđnoj moždini
 - nedavni oftalmološki kirurški zahvat
 - nedavno intrakranijalno krvarenje
 - dijagnoza ili sumnja na varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- onih s bolešću jetre udruženom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja
- onih koji se istodobno liječe bilo kojim drugim antikoagulansom, npr. nefrakcioniranim heparinom, niskomolekularnim heparinom (enoksaparinom, dalteparinom, itd.), derivatima heparina (fondaparinuksom itd.), oralnim antikoagulansima (varfarinom, dabigatran eteksilatom, rivaroksabanom, apiksabanom itd.) osim u specifičnim situacijama kad se terapija zamjenjuje edoksabanom i obrnuto ili kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama potrebnim za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera
- u trudnica i žena reproduktivne dobi
- u dojilja, stoga je potrebno odlučiti da li prekinuti terapiju ili prekinuti dojenje
- bolesnika s nekontroliranom teškom hipertenzijom

Sniženje doze

Preporučena doza edoksabana je 60 mg u tableti jedanput dnevno. Međutim, u određenih bolesnika preporučena doza je jedna tableta od 30 mg svakog dana u isto vrijeme, s hranom ili bez nje.



Bolesnici s potencijalno višim rizikom od krvarenja

Nekoliko je skupina bolesnika pod povećanim rizikom od krvarenja i moraju biti pod pažljivim nadzorom zbog znakova i simptoma komplikacija u vidu krvarenja.

Svaka odluka o liječenju mora se temeljiti na pažljivoj procjeni koristi od liječenja u odnosu na rizik od krvarenja.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega	
Završni stadij bubrežne bolesti; dijaliza, zatajenje bubrega (CrCl <15 ml/min)	Ne preporučuje se
Umjereno ili teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl 15-50 ml/min)	Sniženje doze na 30 mg jedanput na dan (pogledajte dio o sniženju doze)
Blago oštećenje funkcije bubrega (CrCl 51-80 ml/min)	Nije potrebno sniženje doze - 60 mg jedanput na dan

Prije početka liječenja edoksabanom i kad je to klinički indicirano, potrebno je provjeriti funkciju bubrega.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre	
Bolest jetre povezana s koagulopatijom ili klinički važnim krvarenjem	Kontraindicirano
Blago ili umjereno oštećenje funkcije jetre	Nije potrebno sniženje doze - 60 mg jedanput na dan; primjenjivati s oprezom
Teško oštećenje funkcije jetre	Ne preporučuje se
Povišeni jetreni enzimi ALT / AST > 2x GGN ili ukupni bilirubin ≥1,5x GGN	Primijeniti s oprezom

Prije početka i tijekom dugotrajnog liječenja edoksabanom (>1 godine) potrebno je provoditi testove jetrene funkcije.

Bolesnici koji istodobno primaju druge terapije	
Inhibitori P gp-a: ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol	Sniženje doze na 30 mg jedanput na dan (pogledajte dio o sniženju doze)
Amiodaron, kinidin ili verapamil	Nije potrebno sniženje doze - 60 mg jedanput na dan
Induktori P-gp-a (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili gospina trava)	Primijeniti s oprezom
Supstrati P-gp-a (digoksin)	Nije potrebna prilagodba doze - 60 mg jedanput na dan
Lijekovi koji utječu na hemostazu kao što su NSAR-ovi, acetilsalicilatna kiselina (ASK) ili inhibitori agregacije trombocita	Ne preporučuje se. Edoksaban se može primjenjivati istovremeno s niskom dozom ASK-a (≤100 mg/dan)
Kronična primjena NSAR-ova	Ne preporučuje se

Prekid terapije zbog kirurškog zahvata i drugih intervencija

Ako se antikoagulacija mora prekinuti da bi se smanjio rizik od krvarenja kod kirurških ili drugih postupaka, potrebno je čim prije prekinuti primjenu edoksabana, po mogućnosti najmanje 24 sata prije postupka.

Kod odlučivanja treba li postupak odgoditi dok nije proteklo 24 sata od zadnje doze edoksabana, potrebno je procijeniti povećan rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije. Nakon kirurških ili drugih postupaka, s primjenom edoksabana treba ponovno započeti čim se uspostavi odgovarajuća hemostaza, uzimajući u obzir da antikoagulacijski terapijski učinak edoksabana nastupa nakon 1 – 2 sata. Ako se tijekom ili nakon kirurške intervencije ne mogu uzimati oralni lijekovi, razmotrite primjenu parenteralnog antikoagulansa a zatim ga zamijenite edoksabanom koji se uzima peroralno jedanput na dan (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka).

Privremeni prekid primjene

Prekide u terapiji treba izbjegavati kad god je to moguće. Međutim, ako se privremeni prekid terapije ne može izbjeći (npr. prije kirurškog zahvata ili invazivnog postupka), treba što je prije moguće ponovno započeti s liječenjem edoksabanom.

Predoziranje

Predoziranje edoksabanom može dovesti do krvarenja.

Specifični antidot za poništavanje farmakodinamičkih učinaka edoksabana nije dostupan.

U slučaju predoziranja edoksabanom može se razmotriti rana primjena aktivnog ugljena da bi se smanjila apsorpcija. Ova preporuka temelji se na standardnom liječenju predoziranja i dostupnim podacima za slične spojeve, jer primjena aktivnog ugljena za smanjenje apsorpcije edoksabana nije posebno ispitivana u programu kliničkog ispitivanja edoksabana.

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja

Ako nastupe komplikacije u vidu krvarenja, liječenje treba odgoditi ili prekinuti, uzimajući u obzir poluvijek edoksabana (10–14 sati).

U slučaju krvarenja, potrebno je razmotriti uvođenje niže navedenih mjera:

- Simptomatsko liječenje, kao što su mehanička kompresija, kirurški zahvat, nadoknada tekućine i hemodinamska potpora, transfuzija krvi ili krvnih pripravaka.
- Kod životno opasnog krvarenja koje se ne može kontrolirati gore navedenim mjerama, pokazalo se da primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) s 4 faktora u dozi od 50 iU/kg može poništiti učinke edoksabana 30 minuta nakon završetka infuzije.

Hemodijaliza neće značajno pridonijeti uklanjanju edoksabana.

Rutinski testovi koagulacije

Liječenje edoksabanom ne zahtijeva rutinsko kliničko praćenje koagulacije. Kao posljedica inhibicije faktora Xa, edoksaban produljuje standardne testove zgrušavanja kao što su INR, protrombinsko vrijeme (PV) ili aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV). Pri očekivanoj terapijskoj dozi, promjene opažene na ovim testovima zgrušavanja su male i podložne velikom stupnju varijabilnosti. Ti se testovi, stoga, ne preporučuju za procjenu farmakodinamičkih učinaka edoksabana.

Nema dostupnih krvnih pretraga ili testova posebno za edoksaban.

Zamjena drugih lijekova edoksabanom i obrnuto

U bolesnika se zamjena drugih lijekova edoksabanom i obrnuto provodi na isti način u obje indikacije, tj. i kod VTE-a i kod NVAf-a. Potrebno je istaknuti da, nakon što se bolesniku terapija zamijeni liječenjem edoksabanom, mjerenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR), protrombinskog vremena (PV) ili aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) nisu korisne pretrage antikoagulacijskog učinka.

Zamjena oralnih antikoagulanasa koji nisu antagonisti vitamina K edoksabanom

Prekinite primjenu oralnog antikoagulanasa koji nije antagonist vitamina K (AVK) i započnite s primjenom edoksabanom u vrijeme sljedeće doze antikoagulanasa koji nije AVK.

Zamjena antagonista vitamina K edoksabanom

U bolesnika kojima se AVK terapija zamjenjuje edoksabanom, prekinite primjenu varfarina ili druge AVK terapije i započnite s liječenjem edoksabanom kad INR bude $\leq 2,5$.



**PREKINITE PRIMJENU VARFARINA ILI
DRUGU AVK TERAPIJU**



PRATITE INR SVE DOK NE BUDE $\leq 2,5$



**ZAPOČNITE S PRIMJENOM
EDOKSABANA JEDANPUT NA DAN**

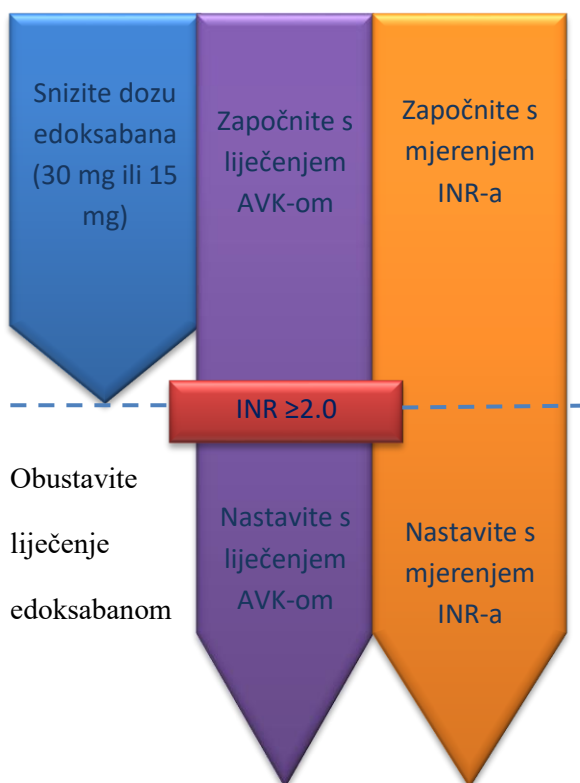
Zamjena edoksabana antagonistom vitamina K

Peroralna opcija:

Ako bolesniku zamjenjujete edoksaban od 60 mg AVK terapijom, primijenite edoksaban u dozi od 30 mg jedanput na dan uz odgovarajuću dozu AVK-a.

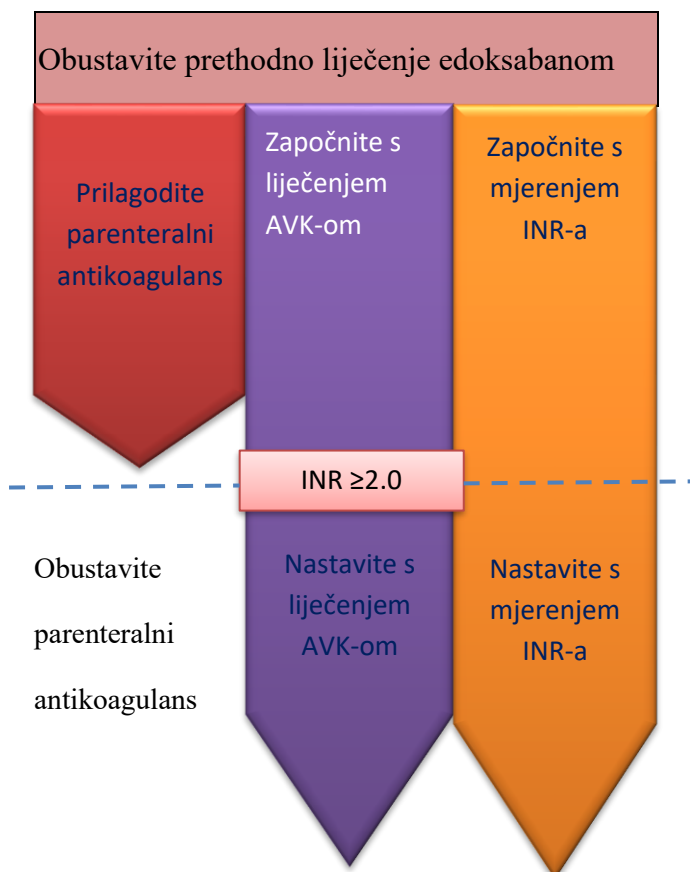
Ako bolesniku zamjenjujete edoksaban od 30 mg AVK terapijom, primijenite edoksaban u dozi od 15 mg jedanput na dan uz odgovarajuću dozu AVK-a.

Preporučuje se mjeriti INR najmanje tri puta tijekom prvih 14 dana istovremene terapije i to neposredno prije uzimanja dnevne doze edoksabana. Nastavite s primjenom sve dok se ne postigne postojani INR $\geq 2,0$. Tada obustavite primjenu edoksabana.



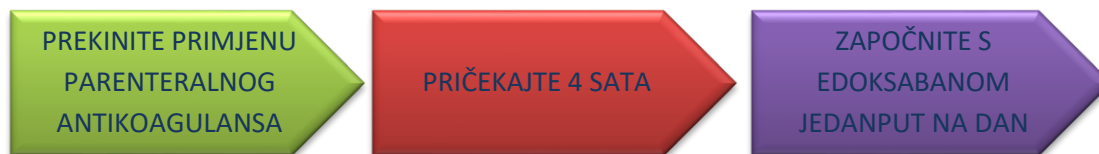
Parenteralni put

Prekinite liječenje edoksabanom, primijenite parenteralni antikoagulans i terapiju AVK-om u vrijeme kad bi se prema rasporedu primijenila doza edoksabana. Kad se postigne stabilni INR od $\geq 2,0$, obustavite primjenu parenteralnog antikoagulansa i nastavite s liječenjem AVK-om.

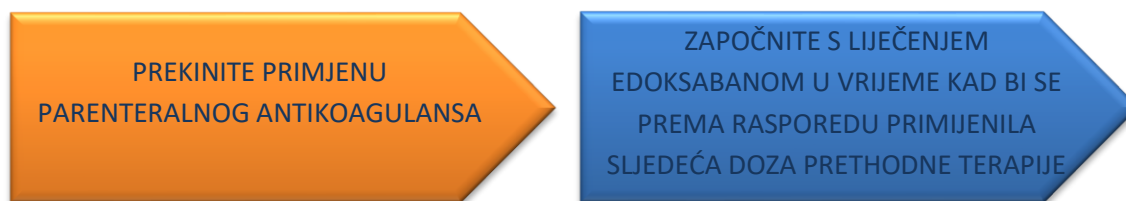


Zamjena parenteralnog antikoagulansa edoksabanom

Bolesnici koji kontinuirano primaju parenteralni lijek kao što je intravenski (i.v.) heparin:



Bolesnici koji primaju parenteralni lijek u fiksnoj dozi kao što je niskomolekularni heparin (LMWH):



Zamjena edoksabana parenteralnim antikoagulansom

Primijenite početnu dozu parenteralnog antikoagulansa u vrijeme kad bi se prema rasporedu primijenila sljedeća doza edoksabana.

Edoksaban se ne smije primjenjivati istovremeno s parenteralnim antikoagulansom.

Prijavlivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).