



De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel LIXIANA®. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van LIXIANA® te waarborgen (RMA versie 02/2016).

LIXIANA® (edoxaban)



Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring

Gids met betrekking tot het voorschrijven



Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschap vermijden tijdens de behandeling met LIXIANA®.

LIXIANA® is gecontra-indiceerd bij zwangerschap en borstvoeding. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met LIXIANA® moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld.

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP (in bijlage) vooraleer LIXIANA® voor te schrijven (en/of te gebruiken en/of af te leveren). De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel".

Doel van dit materiaal (RMA of Risk Minimisation Activities):

Deze informatie maakt deel uit van het Belgische risicobeheerplan, dat informatiemateriaal beschikbaar stelt aan gezondheidszorgbeoefenaars (en patiënten).

Het voorlichtingsprogramma is bedoeld om het risico van ernstige bloedingen of hemorragieën te beperken bij patiënten die worden behandeld met LIXIANA®, door ervoor te zorgen dat de voorschrijver op de hoogte is en door richtlijnen te geven over de juiste selectie van patiënten, correcte dosering alsook het onder controle houden van het risico.

Het programma is ook bedoeld om ervoor te zorgen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, die LIXIANA® willen voorschrijven, op de hoogte zijn van de Patiëntenwaarschuwingskaart, en dat de kaart dient gegeven te worden en doorgenomen met alle patiënten die met LIXIANA® worden behandeld.

Het voorlichtingsmateriaal bestaat uit een gids met betrekking tot het voorschrijven voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en een patiëntenwaarschuwingskaart.

De Gids met betrekking tot het voorschrijven voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient de volgende essentiële elementen te bevatten:

Relevante informatie over het risico van bloedingen.

- Gedetailleerde informatie over de populatie die mogelijk een groter risico op bloedingen heeft.
- Contra-indicaties.
- Aanbevelingen voor dosisaanpassing bij risicopopulaties, waaronder patiënten met nier- of leverfunctiestoornis, laag lichaamsgewicht en gelijktijdig gebruik van sommige P-gp-remmers.
- Richtlijnen voor het overschakelen van of naar behandeling met LIXIANA®.
- Richtlijnen over chirurgische of invasieve procedures, en het tijdelijk stopzetten van een behandeling.
- Behandeling in geval van overdosering en hemorragie.
- Gebruik van coagulatie-tests en de interpretatie ervan.
- Dat alle patiënten een Patiëntenwaarschuwingskaart moeten ontvangen en advies moeten krijgen over:
 - De tekenen of symptomen van bloedingen en wanneer medisch advies moet worden ingewonnen;
 - Belang van therapietrouw;
 - Noodzaak om de Patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij zich te hebben;
 - De noodzaak om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te informeren dat men LIXIANA® inneemt als men een chirurgische of invasieve procedure moet ondergaan.

De Patiëntenwaarschuwingskaart dient de volgende belangrijke veiligheidsmededelingen te bevatten:

- De tekenen of symptomen van bloedingen en wanneer medisch advies moet worden ingewonnen
- Belang van therapietrouw
- Noodzaak om de Patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij zich te hebben
- De noodzaak om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te informeren dat men LIXIANA® inneemt als men een chirurgische of invasieve procedure moet ondergaan.

PATIËNTEN- WAARSCHUWINGSKAART

ZORG ER VOOR DAT ALLE PATIËNTEN DIE
LIXIANA® VOORGESCHREVEN KRIJGEN, EEN
PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART ONTVANGEN.

Deze kaart zal artsen, tandartsen, apothekers en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg informeren over de antistolling therapie van de patiënt, met de gegevens in geval van urgentie. De patiënten moeten aangemoedigd worden de Patiëntenwaarschuwingkaart altijd bij zich te hebben en deze te tonen aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voor elke consultatie of interventie.

De patiënt moet herinnerd worden aan het belang van therapietrouw, de noodzaak om te letten op tekenen of symptomen van bloedingen en wanneer medisch advies moet worden ingewonnen.

Deze kaart moet ingevuld worden door de arts alvorens deze over te dragen aan de patiënt.



INDICATIES

LIXIANA® (edoxaban) is aangewezen bij:

- De preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met een of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd ≥ 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA).
- De behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen (zie rubriek 4.4 van de SKP voor hemodynamisch onstabiele patiënten met PE).

DOSERING

DE AANBEVOLEN DOSIS VAN LIXIANA® IS EENMAAL DAAGS 60 MG EDOXABAN ONDER DE VORM VAN 1 TABLET PER DAG.

De tablet moet bij voorkeur ingenomen worden met water, met of zonder voedsel. Om therapietrouw te vergemakkelijken, moet de patiënt aangemoedigd worden de dosis alle dagen op hetzelfde uur te nemen.

Preventie van beroerte en systemische embolie.

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg edoxaban.

Behandeling met edoxaban bij patiënten met nvAF dient over een langere termijn te worden voortgezet.

Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTE).

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg edoxaban na aanvankelijk gebruik van parenteraal antistollingsmiddel gedurende ten minste 5 dagen.

Edoxaban en initiële parenterale anticoagulantia mogen niet gelijktijdig worden toegediend.

De duur van de therapie voor de behandeling van DVT en PE (veneuze trombo-embolie, VTE), en preventie van herhaalde VTE dient per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloedingen. Kortdurende therapie (ten minste 3 maanden) dient te worden gebaseerd op risicofactoren van tijdelijke aard (bijv. recente chirurgische ingreep, trauma, immobilisatie) en langere duur dient te zijn gebaseerd op permanente risicofactoren of idiopathische DVT of PE.

GEMISTE DOSIS

Wanneer een dosis LIXIANA® niet op het voorziene tijdstip werd ingenomen, moet de dosis onmiddellijk genomen worden en wordt de volgende dag doorgegaan met de aanbevolen eenmaal daagse inname. De patiënt mag niet het dubbele van de voorgeschreven dosis op dezelfde dag nemen om de overgeslagen dosis in te halen.

Aanbevolen dosis



60 mg

DOSISVERLAGING (VOOR nvAF EN VTE (DVT EN PE))

Een dosis van 30 mg edoxaban eenmaal daags bij patiënten met één of meerdere van de volgende klinische factoren:

Matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis
(creatinineklaring
(CrCL) 15 - 50 ml/min)

Laag lichaamsgewicht ≤ 60 kg

Gelijktijdig gebruik van de volgende
P-glycoproteïne (P-gp)-remmers:
ciclosporine, dronedarone, erytromycine of
ketoconazol



30 mg

In dat geval moeten de patiënten eenmaal daags op hetzelfde uur, een tablet nemen van 30 mg, met of zonder voedsel.

OVERSCHAKELEN NAAR EN VAN LIXIANA®

De modaliteiten van de overschakeling van de behandeling naar en van LIXIANA® zijn dezelfde in beide indicaties, zowel VTE als nvAF. Er dient opgemerkt te worden dat na de overschakeling naar LIXIANA®, de internationale genormaliseerde ratio (INR), de protrombinetijd (PT) noch de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) parameters zijn die gebruikt kunnen worden bij het controleren van het anticoagulatie-effect.

OVERSCHAKELING VAN ORALE ANTISTOLLINGSMIDDELEN ANDERS DAN VKA NAAR LIXIANA®

Stop met het orale antistollingsmiddel anders dan een Vitamine K-antagonist (VKA) en start met LIXIANA® op het moment van de volgende geplande dosis orale antistollingsmiddel anders dan een VKA.

OVERSCHAKELEN VAN VKA NAAR LIXIANA®

In het geval van een overschakeling van een VKA naar LIXIANA®, stop met de warfarine of andere VKA en start met LIXIANA® wanneer de $INR \leq 2,5$ is.

Stop met de warfarine of andere VKA

Monitor de INR tot wanneer deze $\leq 2,5$ is

Start met LIXIANA® eenmaal daags

OVERSCHAKELEN VAN LIXIANA® NAAR EEN VKA

Het kan gebeuren dat de anticoagulatie tijdens de overschakeling van LIXIANA® naar VKA inadequaat is. Tijdens elke overschakeling naar een alternatief antistollingsmiddel moet een adequate anticoagulatie continu verzekerd zijn.

Orale optie:

In het geval van een overschakeling van LIXIANA® 60 mg naar een VKA, een dosis van eenmaal daags 30 mg LIXIANA® toedienen samen met een geschikte VKA-dosis.

In het geval van een overschakeling van LIXIANA® 30 mg naar een VKA, een dosis van eenmaal daags 15 mg LIXIANA® toedienen 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 van LIXIANA®. De gelijktijdige therapie verderzetten tot een $\text{INR} \geq 2,0$ is bereikt. Op dat moment de behandeling met LIXIANA® stopzetten.



Parenterale optie:

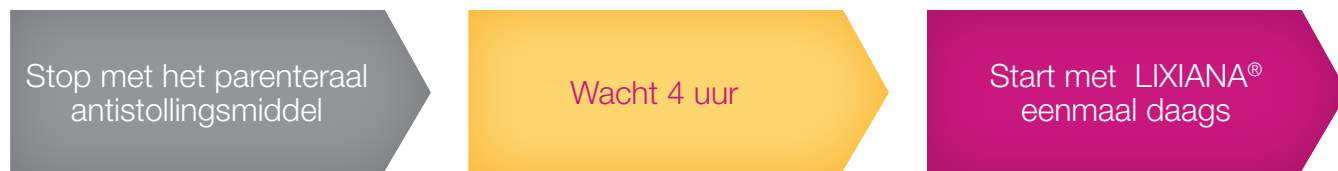
Stop met LIXIANA® en dien een parenteraal antistollingsmiddel en VKA toe op het tijdstip van de volgende geplande dosis LIXIANA®. Zodra een stabiele INR van $\geq 2,0$ is bereikt, wordt de toediening van het parenterale antistollingsmiddel gestopt en de VKA-therapie wordt voortgezet.



OVERSCHAKELING VAN PARENTERALE ANTISTOLLINGSMIDDELEN NAAR LIXIANA®

Deze geneesmiddelen dienen niet gelijktijdig te worden toegediend.

Patiënten die doorlopend een parenteraal antistollingsmiddel toegediend krijgen zoals intraveneuze heparine:



Patiënten die een subcutaan antistollingsmiddel toegediend krijgen zoals laagmoleculairgewicht heparine (LMWH), zoals fondaparinux.



OVERSCHAKELING VAN LIXIANA® NAAR PARENTERALE ANTISTOLLINGSMIDDELEN

De eerste dosis van het parenterale antistollingsmiddel toedienen op het tijdstip van de volgende geplande dosis LIXIANA®.

LIXIANA® mag niet gelijktijdig toegediend worden met een parenteraal antistollingsmiddel.

PATIËNTEN MET EEN VERHOOGD RISICO OP BLOEDINGEN

Net als voor andere antistollingsmiddelen, kan LIXIANA® het risico op bloedingen verhogen. Als gevolg moeten patiënten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd om tekenen van bloedingen op te sporen.

LIXIANA® is gecontra-indiceerd bij de volgende patiënten:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof
- Klinisch significante actieve bloeding
- Letsel of een aandoening, die beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding zoals:
 - een huidige of recente zweervorming in het maagdarmlkanaal;
 - aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico;
 - recent hersen- of spinaal letsel of operatie
 - oftalmologische operatie;
 - recente intracraniale bloeding;
 - bekende of vermoede slokdarmspataders, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysmata of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen.
- Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen.
- Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen zoals niet-gefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewichtheparines (enoxaparine, dalteparine, enz.), heparinederivaten (fondaparinux, enz.), orale antistollingsmiddelen (warfarine, dabigatran etexilaat, rivaroxaban, apixaban, enz.) wordt niet aanbevolen tenzij in het specifieke geval dat er van oraal antistollingsmiddel wordt gewisseld 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 bij zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschap vermijden tijdens de behandeling met LIXIANA®. LIXIANA® is eveneens gecontra-indiceerd in de periode dat een vrouw borstvoeding geeft. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld.
- Ernstige hypertensie die niet onder controle is.

SPECIALE POPULATIES

Verschillende groepen van patiënten hebben een verhoogd risico op bloedingen en moeten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van complicaties veroorzaakt door bloedingen en anemie. Elke therapeutische beslissing moet berusten op een aandachtige evaluatie van het voordeel van de behandeling in verhouding met het risico op bloedingen. Bij elke onverklaarbare daling in hemoglobine of bloeddruk dient gezocht te worden naar een bloedingslocatie.

Patiënten met nierfunctiestoornis	
Terminale nierziekte (CrCL < 15 ml/min) of dialyse	Niet aangeraden
Matig en ernstige nierfunctiestoornis (CrCL van 15 tot 50 ml/min)	Dosisverlaging naar 30 mg eenmaal daags (zie onderdeel dosisverlaging)
Lichte nierfunctiestoornis (CrCL van 51 tot 80 ml/min)	Geen dosisverlaging nodig – 60 mg eenmaal daags

Nierfunctietesten moeten worden uitgevoerd voordat LIXIANA® mag worden toegediend en wanneer het klinisch aanbevolen is.

De nierfunctie moet ook worden beoordeeld wanneer een verandering in de nierfunctie wordt vermoed tijdens behandeling (bijv. hypovolemie, dehydratie en in geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen). De methode die werd gebruikt voor het schatten van de nierfunctie (CrCL in ml/min) tijdens de klinische ontwikkeling van LIXIANA® was de Cockcroft-Gault-methode. De formule is als volgt:

- Voor creatinine in µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140\text{-leeftijd [jaar]}) \times \text{gewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})}{\text{serumcreatinine [\mu mol/l]}}$$

- Voor creatinine in mg/dl:

$$\frac{(140\text{-leeftijd [jaar]}) \times \text{gewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})}{72 \times \text{serumcreatinine [mg/dl]}}$$

Deze methode wordt aanbevolen voor de beoordeling van de CrCL van patiënten vóór en tijdens behandeling met LIXIANA®.

Patiënten met een leveraandoening

Leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen	Gecontra-indiceerd
Lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis	Geen vermindering van de dosis - eenmaal daags 60 mg; voorzichtig zijn met het gebruik
Ernstige leverfunctiestoornis	Niet aangeraden
verhoogde leverenzymwaarden (ALT/AST > 2 x ULN) of totaal bilirubine $\geq$ 1,5 x ULN	Voorzichtig zijn met het gebruik

Leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd voordat LIXIANA® mag worden toegediend en gedurende een langdurige behandeling (> 1 jaar).

Patiënten met een gelijktijdige therapie

P-gp-remmers ciclosporine, dronedarone, erythromycine of ketoconazol	Dosisverlaging naar 30 mg eenmaal daags (zie onderdeel dosisverlaging)
Amiodaron, kinidine of verapamil	Geen vermindering van de dosis - eenmaal daags 60 mg
P-gp-inductoren (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid [<i>Hypericum perforatum</i>])	Voorzichtig zijn met het gebruik
P-gp-substraten (digoxine)	Geen vermindering van de dosis - eenmaal daags 60 mg
Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals acetylsalicylzuur (ASA), bloedplaatjesremmers, P2Y ₁₂ -bloedplaatjesremmers, andere antitrombotica, fibrinolytische therapie en chronische niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. LIXIANA® kan gelijktijdig met ASA in lage dosis ($\leq$ 100 mg/dag) worden toegediend. Gelijktijdige toediening van ASA aan een dosis hoger dan 100 mg dient uitsluitend onder medisch toezicht te worden uitgevoerd. Het gelijktijdige chronische gebruik van ASA in een hoge dosis (325 mg) met edoxaban wordt niet aangeraden.
Chronisch gebruik van NSAID's	Niet aangeraden

PRE-OPERATIEVE ONDERSTEUNING

Indien een patiënt een chirurgische ingreep of andere invasieve procedure (een tandextractie inbegrepen) moet laten uitvoeren, dient ten minste 24 uur vóór de procedure te worden gestopt met LIXIANA® en gepaste voorzorgsmaatregelen dienen genomen te worden vanwege het verhoogd risico op trombose. LIXIANA® heeft een halfwaardetijd van ongeveer 10 tot 14 uur. Vermits LIXIANA® een reversibele remmer van factor Xa is, zou zijn antistollingswerking moeten dalen binnen de 24 tot 48 uur volgend op de laatst ingenomen dosis.

Indien het niet mogelijk is de behandeling met LIXIANA® ten minste 24 uur vóór de procedure te stoppen of indien de procedure niet uitgesteld kan worden, dient een klinische oordeel uitgevoerd te worden om het verhoogde risico op bloeding af te wegen tegen de urgentie van de interventie.

LIXIANA® dient zodra adequate hemostase is vastgesteld na de chirurgische of andere procedures opnieuw te worden gestart, erop gelet dat de tijd tot begin van het therapeutische antistollingseffect van edoxaban 1 – 2 uur is. Overweeg de toediening van een parenteraal antistollingsmiddel wanneer er tijdens of na de chirurgische interventie geen orale geneesmiddelen kunnen worden genomen en schakel vervolgens over op orale dagelijkse LIXIANA®.

TIJDELIJKE STOPZETTING VAN DE BEHANDELING

Het tijdelijk stopzetten van de behandeling dient in de mate van het mogelijke vermeden te worden. Indien een tijdelijke stopzetting niet vermeden kan worden (bijvoorbeeld voor een chirurgische ingreep, tandextractie of invasieve procedure), dient de behandeling met LIXIANA® zo snel mogelijk hernomen te worden.

OVERDOSERING

Overdosering met LIXIANA® kan leiden tot hemorragie.

Een specifiek antidotum dat de farmacodynamische effecten van LIXIANA® tegengaat, is niet beschikbaar.

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

BEHANDELING VAN BLOEDINGCOMPLICATIES

Mocht een bloedingcomplicatie optreden, dan dient de volgende inname van LIXIANA® te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt, naargelang wat passend wordt geacht. Edoxaban heeft een halfwaardetijd van ongeveer 10 tot 14 uur.

De behandeling dient per patiënt te worden afgestemd op basis van de ernst en locatie van de hemorragie.

In het geval van bloedingen, kunnen de volgende maatregelen overwogen worden.

- Gepaste symptomatische behandeling kan naar behoefte worden gegeven, zoals mechanische compressie (bijv. voor ernstige epistaxis), chirurgische hemostase met procedures voor het

onder controle brengen van bloedingen, suppletie van vocht en hemodynamische ondersteuning, bloedproducten (erytrocytenconcentraat of “fresh frozen” plasma, afhankelijk van de geassocieerde anemie of coagulopathie) of bloedplaatjes.

- Voor een levensbedreigende bloeding die niet onder controle gebracht kan worden met de bovenstaande 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®.

ROUTINE STOLLINGSTESTS

De behandeling met LIXIANA® vereist geen klinische routine opvolging van de stolling. LIXIANA® verlengt de stollingstijd in standaard tests zoals INR, protrombinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) als gevolg van FXa-remming. Veranderingen van deze stollingsparameters bij de therapeutische dosis zijn klein en onderhevig aan een hoge mate van

variabiliteit. Deze testen worden niet aanbevolen voor beoordelen van de farmacodynamische effecten van LIXIANA®.

Er bestaan geen bloed analyses of specifieke doseringen voor LIXIANA®.

Bestellen

De patiëntenwaarschuwingskaart en/of de Gids met betrekking tot het voorschrijven zijn beschikbaar per mail naar med-info@daiichi-sankyo.be of telefonisch op het nummer 02/227.18.80.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van LIXIANA® te melden aan de afdeling Vigilantie van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg). Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de “papieren gele fiche” beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Bijwerkingen moeten gemeld worden aan Daiichi Sankyo Belgium S.A op het nummer 02/227.18.80 of per mail naar pharmacovigilance@daiichi-sankyo.be.



DAIICHI SANKYO BELGIUM N.V.-S.A.
Boulevard de France 3-5
1420 Braine l'Alleud