

# Edukační materiály

## Příručka pro předepisující lékaře

LIXIANA<sup>®</sup> (edoxabanum)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

# PŘEHLED

Tato příručka je určena výhradně předepisujícím lékařům v souvislosti s použitím přípravku LIXIANA® (edoxabanum). Obsahuje následující informace:

- Indikace
- Doporučení týkající se dávkování a snížení dávky
- Populace s vyšším rizikem krvácení
- Informace o přecházení pacientů na přípravek LIXIANA® nebo z přípravku LIXIANA®
- Perioperativní léčba
- Dočasné ukončení léčby
- Předávkování
- Krvácivé komplikace
- Testování koagulace

Veškeré informace pro předepisování jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku.

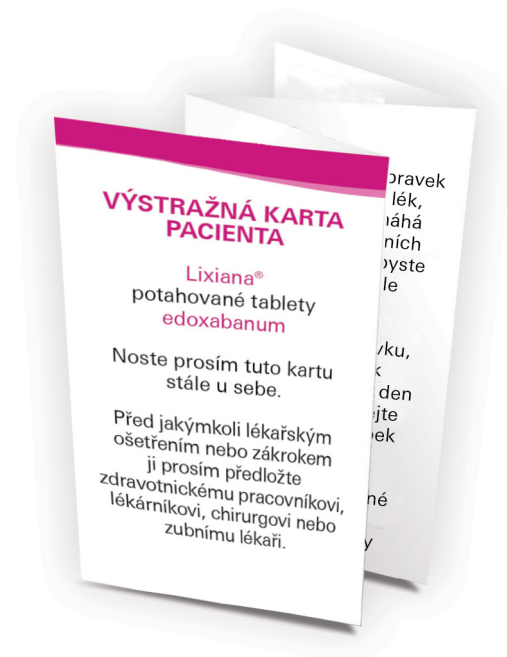
# Výstražná karta pacienta

Zajistěte prosím, aby každý pacient, kterému byl předepsán přípravek LIXIANA®, dostal výstražnou kartu pacienta.

Tato karta poskytne lékařům, zubním lékařům, lékárníkům a dalším zdravotnickým pracovníkům informace o antikoagulační léčbě pacienta spolu s kontaktními údaji pro naléhavé případy. Požádejte pacienty, aby tuto kartu nosili stále u sebe a před jakoukoli konzultací nebo jakýmkoli zákrokem ji ukázali zdravotnickým pracovníkům.

Pacienty je nutné upozornit na význam dodržování léčebného režimu, nutnost sledování známek a příznaků krvácení a kdy vyhledat lékařskou pomoc.

Výstražné karty pacienta jsou dostupné v každé krabičce léčivého přípravku Lixiana



# Indikace

Přípravek LIXIANA® (edoxabanum) je indikován:

- při prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory, jakými jsou kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk  $\geq 75$  let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA),
- při léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevenci rekurentních DVT a PE u dospělých.

# Dávkování

Doporučená dávka přípravku LIXIANA® je 60 mg v tabletě užívané jednou denně.

Lze ji užívat s vodou, s jídlem nebo bez jídla. V rámci podpory dodržování léčebného režimu mají být pacienti vedeni k tomu, aby užívali dávku každý den ve stejnou dobu.

Léčba přípravkem LIXIANA® u pacientů s NVAF má být dlouhodobá.

Trvání terapie žilních tromboembolických příhod (venous thromboembolism - VTE) a prevence rekurentních VTE má být upraveno individuálně po vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení. Terapie trvající krátkou dobu (nejméně 3 měsíce) má vycházet z přechodných rizikových faktorů (např. nedávného chirurgického zákroku, traumatu, imobilizace) a terapie trvající delší dobu mají vycházet z trvalých rizikových faktorů nebo idiopatické DVT nebo PE.

Doporučená dávka



**60 mg**

### **Snížení dávky**

Dávka 30 mg jednou denně je nutná u některých pacientů, kteří spadají do jedné nebo více z následujících podskupin.

Jsou to:

Středně závažné nebo závažné renální poškození  
(clearance kreatininu [CrCl] 15–50 ml/min)

Tělesná hmotnost  $\leq$  60 kg

Souběžné použití inhibitorů P-glykoproteinu (P-gp)  
dronedaronu, cyklosporinu, erythromycinu,  
ketokonazolu



**30 mg**

V tomto případě má pacient užívat jednu tabletu o síle 30 mg každý den ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla.

### **Zahájení léčby**

Při léčbě VTE se má pacientům na úvod aplikovat heparin po dobu alespoň 5 dnů před léčbou přípravkem LIXIANA®. To není nutné při zahájení léčby přípravkem LIXIANA® u pacientů s NVAF při prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie.

Informace o přecházení pacientů na přípravek LIXIANA® z jiných typů léčby jsou uvedeny na stranách 6 až 9.

### **Vynechaná dávka**

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku LIXIANA®, má ji užít okamžitě a pak pokračovat následující den užitím dávky jednou denně podle doporučení.

Pacient nemá užívat v jeden den dvojnásobek předepsané dávky, aby nahradil vynechanou dávku.

# Přecházení na přípravek LIXIANA<sup>®</sup> a z přípravku LIXIANA<sup>®</sup>

Přecházení pacientů na léčbu nebo z léčby přípravkem LIXIANA<sup>®</sup> je stejné u indikace VTE i NVAF. Je nutné poznamenat, že jakmile pacient přejde na léčbu přípravkem LIXIANA<sup>®</sup>, mezinárodně normalizovaný poměr (INR), protrombinový čas (PT) ani aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) nejsou užitečné při měření antikoagulačního účinku.

## **Z jiných perorálních antikoagulancií než antagonistů vitamínu K (VKA) na přípravek LIXIANA<sup>®</sup>**

Ukončete podávání jiného perorálního antikoagulancia než VKA a v době, kdy měla být podána další dávka jiného antikoagulancia než VKA, začněte podávat přípravek LIXIANA<sup>®</sup>.

## **Z léčby VKA na přípravek LIXIANA<sup>®</sup>**

Při převádění pacientů z léčby VKA na přípravek LIXIANA<sup>®</sup> ukončete léčbu warfarinem nebo jiným VKA a zahajte léčbu přípravkem LIXIANA<sup>®</sup>, když INR je  $\leq 2,5$ .

Ukončete léčbu warfarinem  
nebo jiným VKA

Sledujte INR, dokud nedosáhne  
hodnoty  $\leq 2,5$

Začněte podávat přípravek LIXIANA<sup>®</sup>  
jednou denně

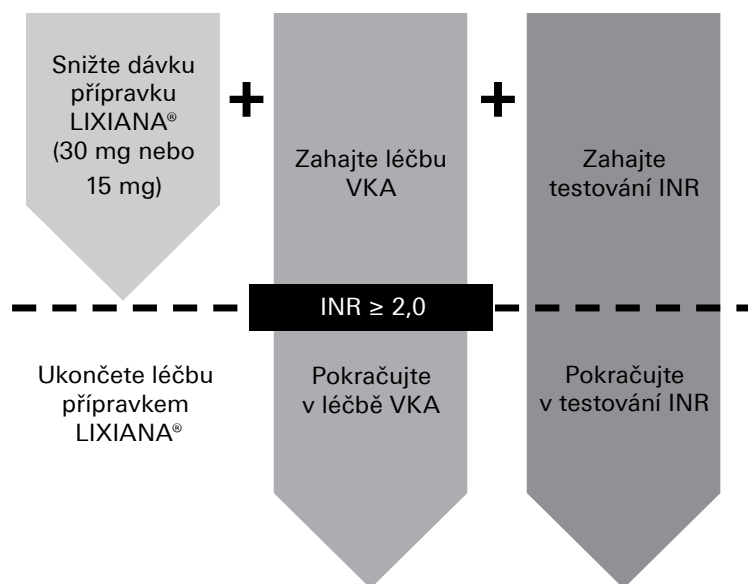
## Z přípravku LIXIANA® na léčbu VKA

### Perorální možnost:

Jestliže pacient přechází z přípravku LIXIANA® 60 mg na léčbu VKA, podávejte přípravek LIXIANA® v dávce 30 mg jednou denně spolu s vhodnou dávkou VKA.

Jestliže pacient přechází z přípravku LIXIANA® 30 mg na léčbu VKA, podávejte přípravek LIXIANA® v dávce 15 mg jednou denně spolu s vhodnou dávkou VKA.

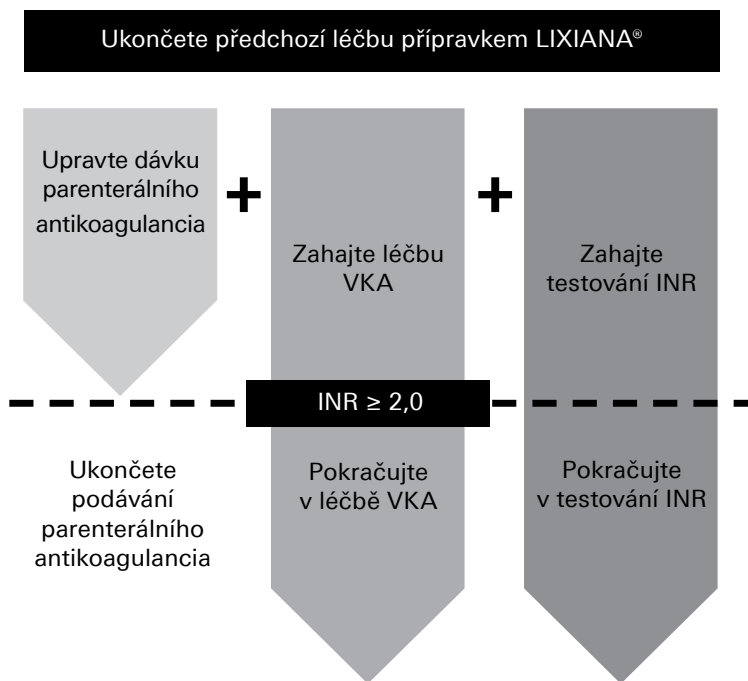
V průběhu prvních 14 dnů souběžné léčby se doporučuje měřit INR alespoň 3krát, přímo před užitím denní dávky přípravku LIXIANA®. Pokračujte ve společném podávání, dokud nebude dosaženo stabilní hodnoty  $INR \geq 2,0$ . V tomto bodě ukončete podávání přípravku LIXIANA®.





### Parenterální cesta

Ukončete léčbu přípravkem LIXIANA® a v době, kdy měla být podána další dávka přípravku LIXIANA®, podejte parenterální antikoagulancium a VKA. Jakmile je dosaženo stabilní hodnoty  $INR \geq 2,0$ , ukončete podávání parenterálního antikoagulancia a pokračujte v léčbě VKA.



### **Z parenterálního antikoagulancia na přípravek LIXIANA®**

Pacienti užívající kontinuálně podávaný parenterální lék, např. intravenózně (i.v.) podávaný heparin;

Ukončete podávání  
parenterálního  
antikoagulancia

Počkejte 4 hodiny

Začněte podávat  
přípravek LIXIANA®  
jednou denně

Pacienti užívající parenterální lék ve fixní dávce,  
např. nízkomolekulární heparin (LMWH);

Zahajte léčbu přípravkem LIXIANA® v době, kdy měla být podána další dávka předchozího léku. Přípravek LIXIANA® by se neměl podávat souběžně s parenterálním antikoagulanciem.

### **Z přípravku LIXIANA® na parenterální antikoagulancium**

Podajte úvodní dávku parenterálního antikoagulans v době, kdy měla být podána další dávka přípravku LIXIANA®.

Přípravek LIXIANA® by se neměl podávat souběžně s parenterálním antikoagulanciem.

# Pacienti s možným vyšším rizikem krváčení

Jako antikoagulans může přípravek LIXIANA® zvýšit riziko krváčení. Proto je nutné pacienty, kterým byl předepsán přípravek LIXIANA®, pečlivě sledovat vzhledem k výskytu známek krváčení.

## **Přípravek LIXIANA® je kontraindikován u následujících pacientů:**

- Pacienti s hypersenzitivitou na léčivou látku.
- Pacienti s klinicky významným aktivním krváčením.
- Pacienti s lézí nebo stavem s významným rizikem závažného krváčení, např.:
  - současnými nebo nedávno prodělanými ulceracemi gastrointestinálního traktu,
  - maligními novotvary s vysokým rizikem krváčení,
  - nedávno prodělaným poraněním mozku nebo míchy, operací mozku nebo míchy v nedávné době,
  - operací oka v nedávné době
  - intrakraniálním krváčením v nedávné době,
  - jícnovými varixy nebo podezřením na ně, arteriovenózními malformacemi, cévními aneurysmaty nebo významnými cévními abnormalitami v míše nebo mozku.
- Pacienti s jaterním onemocněním spojeným s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krváčení.
- Pacienti se souběžnou léčbou jinými antikoagulačními přípravky, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparinem, dalteparinem atd.), heparinovými deriváty (fondaparinuxem atd.), perorálními antikoagulancií (warfarinem, dabigatran etexilátem, rivaroxabanem, apixabanem atd.) s výjimkou situace, kdy je pacient převáděn na přípravek LIXIANA® nebo z přípravku LIXIANA® nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru.
- Přípravek LIXIANA® je kontraindikován v těhotenství a ženy ve fertilním věku musí během léčby zabránit otěhotnění. Protože podávání přípravku LIXIANA® je kontraindikováno také během kojení, je nutno rozhodnout, zda ukončit léčbu nebo přerušit kojení.
- Pacienti s nekontrolovanou těžkou hypertenzí.

# Zvláštní populace pacientů

U několika skupin pacientů existuje zvýšené riziko krvácení a takové pacienty je nutné pečlivě sledovat vzhledem k výskytu známek a příznaků krvácivých komplikací. Jakékoli rozhodnutí o léčbě musí být založeno na pečlivém zhodnocení prospěchu léčby oproti riziku krvácení.

<b>Pacienti s renálním poškozením</b>	
Konečné stadium renálního onemocnění: dialýza, renální selhání (CrCl < 15 ml/min)	Nedoporučuje se
Středně závažné nebo závažné renální poškození (CrCl 15–50 ml/min)	Snížení dávky na 30 mg jednou denně (viz bod Snížení dávky)
Mírné renální poškození (CrCl 51–80 ml/min)	Není nutné snížení dávky 60 mg jednou denně

Před zahájením podávání přípravku LIXIANA®, a pokud je to klinicky indikováno, se mají provést testy ledvinových funkcí.

<b>Pacienti s poruchou funkce jater</b>	
Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním krvácením	Kontraindikováno
Mírné nebo středně těžké poškození funkce jater	Není nutné snížení dávky - 60 mg jednou denně; používejte s opatrností
Těžká porucha funkce jater	Nedoporučuje se
Zvýšené jaterní enzymy ALT/AST 2 x horní limit normálu nebo celkový bilirubin $\geq$ 1,5 x horní limit normálu	Použití s opatrností

Před zahájením a v průběhu dlouhodobé léčby přípravkem LIXIANA® (> 1 rok) se mají provádět funkční jaterní testy.

## Pacienti se souběžnou léčbou

Inhibitory P gp: cyklosporin, dronedaron, erythromycin, ketokonazol	Snížení dávky na 30 mg jednou denně (viz bod Snížení dávky)
Amiodaron, chinidin nebo verapamil	Není nutné snížení dávky - 60 mg jednou denně
Induktory P-gp (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná)	Použití s opatrností
Substráty P-gp (digoxin)	Není nutná úprava dávky 60 mg jednou denně
Léky ovlivňující hemostázu, např. NSAID, kys. acetylsalicylová nebo inhibitory agregace krevních destiček	Nedoporučuje se. Přípravek LIXIANA® lze podávat společně s nízkými dávkami kys. acetylsalicylové ( $\leq 100$ mg/den)
Dlouhodobé používání NSAID	Nedoporučuje se

# Perioperativní léčba

V situacích, kdy stav pacienta vyžaduje chirurgický zákrok nebo invazivní proceduru (včetně extrakce zubu), se má podávání přípravku LIXIANA® přerušit alespoň o 24 hodin dříve a má se postupovat s náležitou opatrností kvůli zvýšenému riziku trombózy. Poločas přípravku LIXIANA® je 10–14 hodin. Protože přípravek LIXIANA® je reverzibilní inhibitor faktoru Xa, jeho antikoagulační aktivita by se měla snížit za 24–48 hodin od poslední podané dávky.

Jestliže není možné přerušit podávání přípravku LIXIANA® alespoň 24 hod před procedurou nebo proceduru není možné odložit, je nutné použít klinický úsudek a zhodnotit rizika krvácení ve vztahu k naléhavosti zákroku.

## Dočasné ukončení léčby

Přestávkám v léčbě je nutné se pokud možno vyhnout. Je-li však dočasné ukončení léčby nevyhnutelné (např. před chirurgickým zákrokem nebo invazivní procedurou), má se podávání přípravku LIXIANA® znovu zahájit co nejdříve.

## Předávkování

Předávkování přípravkem LIXIANA® může vést ke krvácení.

**Specifické antidotum blokuující farmakodynamický účinek přípravku LIXIANA® není k dispozici.**

V případě předávkování přípravkem LIXIANA® lze za účelem snížení absorpce zvážit včasné podání aktivního uhlí. Toto doporučení je založeno na standardní léčbě předávkování léky a vychází z dostupných údajů s podobnými sloučeninami, protože použití aktivního uhlí ke snížení absorpce přípravku LIXIANA® nebylo specificky testováno v klinickém programu přípravku LIXIANA®.

# Léčba krvácivých komplikací

Pokud se objeví krvácivé komplikace, musí se léčba odložit nebo ukončit, přičemž je nutné vzít v úvahu poločas přípravku LIXIANA® (10–14 hod).

V případě krvácení se má zvážit zahájení níže uvedených opatření.

- Symptomatická léčba, např. mechanická komprese, chirurgický zákrok, náhrada tekutin a hemodynamická podpora, transfuze krevních produktů nebo složek.
- U život ohrožujícího krvácení, které nelze kontrolovat pomocí výše uvedených opatření, bylo prokázáno, že podání koncentráту protrombinového komplexu 4 faktorů (PCC) v dávce 50 IU/kg zvrátí účinky přípravku LIXIANA® za 30 minut po dokončení infuze.

Hemodialýza významně nepřispívá ke clearance přípravku LIXIANA®.

## Rutinní testování koagulace

Léčba přípravkem LIXIANA® nevyžaduje rutinní klinický monitoring koagulace. Přípravek LIXIANA® prodlužuje standardní koagulační testy, např. INR, protrombinový čas (PT) nebo aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), což je důsledkem inhibice faktoru Xa. Zaznamenané změny těchto koagulačních testů při očekávané léčebné dávce jsou malé a velmi kolísají. Tyto testy se proto nedoporučují k hodnocení farmakodynamických účinků přípravku LIXIANA®.

**Pro přípravek LIXIANA® nejsou dostupné specifické krevní testy ani analýzy.**

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).

Nežádoucí účinky se mají hlásit také společnosti Merck Sharp & Dohme na telefonní číslo +420 603 459 059 nebo na e-mailovou adresu [d poc\\_czechslovak@merck.com](mailto:d poc_czechslovak@merck.com).

[KONTAKTNÍ ÚDAJE]

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

[d poc\\_czechslovak@merck.com](mailto:d poc_czechslovak@merck.com)