



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:

- Patiëntenwaarschuwingskaarten
- Indicaties
- Doseringsadvies en dosisverlaging
- Informatie over het overschakelen van patiënten naar of van LIXIANA®
- Populaties met een potentieel hoger risico op bloedingen
- Perioperatieve behandeling
- Tijdelijke stopzetting
- Overdosering
- Bloedingscomplicaties
- Stollingstests

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

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 medinfo@daiichi-sankyo.nl of door te bellen naar 020 407 20 72.



INDICATIES

LIXIANA® (edoxaban) is geïndiceerd voor:

- Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd \geq 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA).
- Behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen.

DOSERING

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

- De tablet kan met water, al dan niet met voedsel, worden ingenomen. Als hulpmiddel bij therapietrouw dient de patiënt te worden aangemoedigd zijn/haar dosis elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen.
- Voor patiënten die niet in staat zijn om de tabletten in hun geheel door te slikken, kunnen de LIXIANA® tabletten worden fijngemaakt en met water of appelmoes worden gemengd en onmiddellijk oraal worden toegediend.
- LIXIANA® tabletten kunnen ook worden fijngemaakt en in een kleine hoeveelheid water worden gesuspenderd en onmiddellijk worden toegediend via een maagsonde, die nadien met water moet worden doorgespoeld. Fijngemaakte LIXIANA® tabletten zijn maximaal 4 uur stabiel in water en appelmoes.

Behandeling met LIXIANA® bij patiënten met nvAF dient gedurende lange tijd te worden voortgezet.

De duur van de behandeling van VTE en preventie van herhaalde VTE dient per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloeding. 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.

Aanbevolen dosis



60 mg

Dosisverlaging

Een 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

In dit geval dienen de patiënten elke dag op hetzelfde tijdstip één tablet van 30 mg in te nemen, met of zonder voedsel.

Om de juiste dosis voor te schrijven, is het belangrijk om de creatinineklaring en het lichaamsgewicht te meten voordat de behandeling met edoxaban begint. Beide resultaten dienen op de juiste wijze te worden gedocumenteerd in de patiëntendossiers en dienen regelmatig gecontroleerd en gedocumenteerd te worden tijdens de behandeling met edoxaban.

Instellen van de behandeling

Voor de behandeling van VTE dienen patiënten voorafgaand aan de behandeling met LIXIANA® gedurende ten minste 5 dagen heparine te krijgen. Dit is niet nodig wanneer LIXIANA® wordt ingesteld bij patiënten met nvAF ter preventie van beroerte en systemische embolie.

Informatie over het overschakelen van patiënten van een andere behandeling naar LIXIANA® is te vinden op pag. 6 tot 9.

Vergeten 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.

OVERSCHAKELLEN NAAR EN VAN LIXIANA®

Patiënten overschakelen naar of van behandeling met LIXIANA® gebeurt voor zowel de VTE- als nvAF-indicaties op dezelfde manier. Wij willen erop wijzen dat zodra een patiënt is overgeschakeld naar behandeling met LIXIANA®, Internationaal genormaliseerde ratio (INR), protrombinetijd (PT) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) geen nuttige metingen zijn voor het antistollingseffect.

Van niet-VKA orale antistollingsmiddelen naar LIXIANA®

Stop met het niet-vitamine K-antagonist (VKA) orale antistollingsmiddel en start met LIXIANA® op het moment van de volgende niet-VKA dosis.

Van behandeling met VKA naar LIXIANA®

Bij het overschakelen van patiënten van behandeling met VKA naar LIXIANA®, moet men stoppen met warfarine of een andere VKA en starten met LIXIANA® wanneer de INR $\leq 2,5$ is.



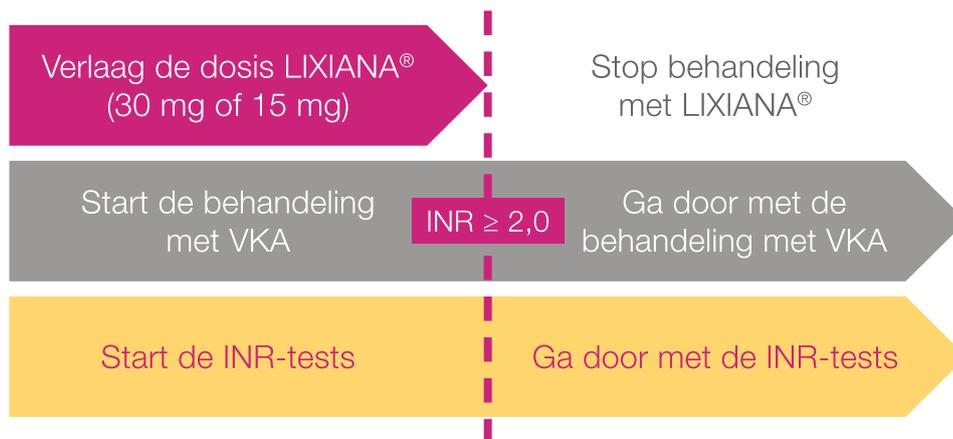
VAN LIXIANA® NAAR BEHANDELING MET VKA

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.

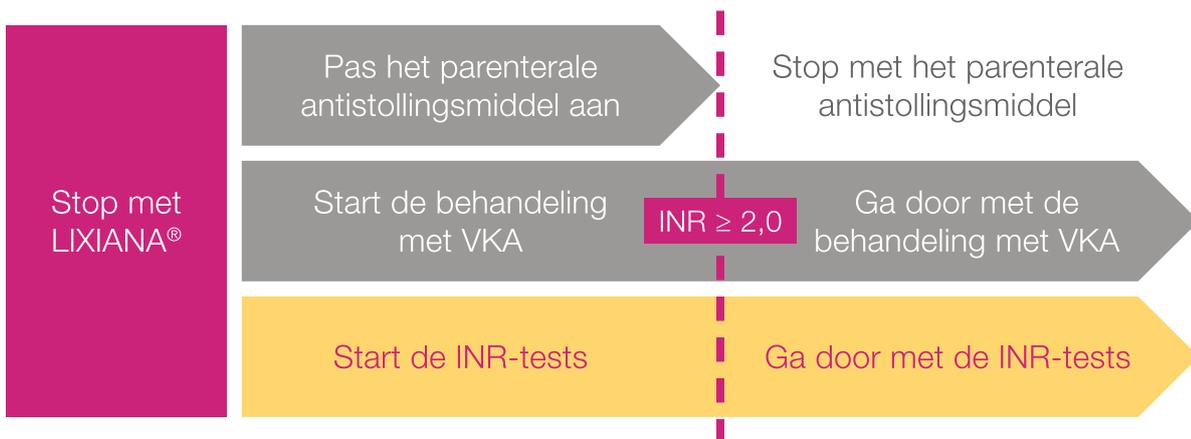
Bij het overschakelen van een patiënt van LIXIANA® 30 mg naar behandeling met VKA, dient u eenmaal daags een dosis van 15 mg LIXIANA® toe samen met een geschikte VKA-dosis.

Het is raadzaam tijdens de eerste 14 dagen van gelijktijdige therapie de INR ten minste 3 keer te meten. Zodra een INR van $\geq 2,0$ is bereikt, dient te worden gestopt met LIXIANA®.



Parenterale weg

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.



Van parenteraal antistollingsmiddel naar LIXIANA®

Patiënten op continu toegediend parenteraal geneesmiddel zoals intraveneuze (IV) heparine:



Patiënten op een parenteraal geneesmiddel met vaste dosis, zoals laagmoleculair gewicht heparine (LMWH):



Van LIXIANA® naar parenteraal antistollingsmiddel

Dien de eerste dosis parenteraal antistollingsmiddel toe op het tijdstip van de volgende geplande dosis LIXIANA®.

LIXIANA® mag niet gelijktijdig met parenterale anticoagulantia worden toegediend.

PATIËNTEN MET EEN POTENTIEEL HOGER RISICO OP BLOEDINGEN

Als antistollingsmiddel kan LIXIANA® het risico op bloedingen verhogen. Daarom dienen patiënten aan wie LIXIANA® is voorgeschreven zorgvuldig te worden gecontroleerd op tekenen van bloeding.

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: <ul style="list-style-type: none">• Huidige of recente zweervorming in het maagdkanaal• Maligne neoplasmata met een hoog bloedingsrisico• Recent hersen- of spinaal letsel of operatie• Recente oftalmologische operatie,• Recente intracraniale bloeding• 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.

SPECIALE PATIËNTENPOPULATIES

Verschillende patiëntengroepen hebben een verhoogd risico op bloedingen en moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van bloedingscomplicaties. 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.

Patiënten met nierfunctiestoornis

Voorafgaand aan de start van Lixiana dient een nierfunctietest te worden uitgevoerd en op de juiste wijze te worden gedocumenteerd in de patiëntendossiers. De nierfunctie dient routinematig en regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Edoxaban.

Terminale nierziekte: dialyse, nierfalen (CrCl < 15 ml/min)	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

Patiënten met leverfunctiestoornis

Leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie en klinisch relevante bloeding	Gecontra-indiceerd
Lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis	Geen dosisverlaging nodig - 60 mg eenmaal daags; wees voorzichtig met gebruik
Ernstige leverfunctiestoornis	Niet aanbevolen
Verhoogde leverenzymwaarden ALT/AST > 2x ULN of totaal bilirubine \geq 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 die concomitante medicatie nemen

P-gp-remmers: ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol	Dosisverlaging tot 30 mg eenmaal daags (zie 'Dosisverlaging')
Amiodaron, kinidine, verapamil of claritromycine	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)	Geen dosisaanpassing 60 mg eenmaal daags
Geneesmiddelen die hemostase beïnvloeden zoals NSAID's, acetylsalicylzuur (ASA) of trombocytenuitstroomremmers	Niet aanbevolen. LIXIANA [®] kan gelijktijdig met ASA in lage dosis (\leq 100 mg/dag) worden toegediend
Chronisch gebruik van NSAID's	Niet aanbevolen

PERIOPERATIEVE BEHANDELING

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, dient klinisch oordeel te worden gebruikt bij het bepalen van de risico's op bloeding ten opzichte van 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 gestart met LIXIANA®.

OVERDOSERING

Overdosering met LIXIANA® kan leiden tot hemorragie.

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 BLOEDINGSCOMPLICATIES

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®.

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.
Boeing Avenue 260
1119 PZ Schiphol-Rijk
Tel: 020 407 20 72

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

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



Lixiana[®]
edoxaban

OVER UW BEHANDELING

Men heeft u Lixiana voorgeschreven, een antistollingsmiddel dat uw bloed verdunt en helpt voorkomen dat u bloedstolsels krijgt. Het is belangrijk dat u uw geneesmiddel precies volgens de instructies van uw arts inneemt.

- Als u een dosis bent vergeten, neem hem dan onmiddellijk in en ga dan de volgende dag normaal door – neem niet het dubbele van de voorgeschreven dosis op een enkele dag in.

- Start niet met andere geneesmiddelen (inclusief zonder voorschrift verkrijgbare) zonder uw arts te raadplegen.
- Stop niet met het innemen van Lixiana zonder uw arts te raadplegen daar dit uw risico op het ontwikkelen van een bloedstolsel kan verhogen.
- Lees de Patiëntenbijsluiter die u in elke verpakking van Lixiana vindt.

WANNEER MOET U MEDISCH ADVIES VRAGEN?

RISICO OP BLOEDING
De inname van een antistollingsmiddel zoals Lixiana kan uw risico op bloedingen verhogen. Het is daarom belangrijk zich bewust te zijn van de mogelijke verschijnselen en symptomen van bloedingen en **onmiddellijk** met uw arts te praten als u een van de volgende zaken ondervindt:

- Bloeduitstorting of bloeding onder de huid
- Bloed in de urine
- Ophoesten van bloed
- Braken van bloed of substantie die lijkt op gemalen koffie

- Neusbloedingen of snijwonden die lang blijven bloeden
 - Teerkeurige ontlasting
 - Duizeligheid of plotselinge hoofdpijn
 - Onverklaarde vermoeidheid
 - Abnormale vaginale bloeding, waaronder zwaardere of langdurige menstruatie
- Praat met uw arts als u ongewone symptomen ondervindt.



NL 113054

PATIËNTEN- WAARSCHUWINGSKAART

Lixiana®
filmomhulde tabletten
edoxaban

Zorg dat u deze kaart altijd bij u hebt.

Toon deze kaart vóór elke medische behandeling of ingreep aan uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, apotheker, chirurg of tandarts.

49 mm

50 mm

51 mm

53 mm

52 mm



Daiichi Sankyo Europe GmbH
Text & Design Management
Luitpoldstraße 1
D-85276 Pfaffenhofen

Format [mm]: 255 x 76 (Endformat 53 x 76)

Produkt: PAC LIXIANA 15+30+60 FT

Materiaal: NL 113054

Laetus Code: 286

Druckfarben: Schwarz, **PANTONE 233 C**

Datum: 10.07.2015 - 09:22

Korrekturabzug
PROOF



<p>PATIËNTENINFORMATIE</p> <p>Naam van de patiënt:</p> <p>Geboortedatum:</p> <p>In een noodgeval verzoeken wij u contact op te nemen met:</p> <p>Naam:</p> <p>Telefoonnr.:</p>	<p>BEHANDELINGSINFORMATIE (in te vullen door de arts)</p> <p>Lixiana is voorgeschreven op een eenmaal daagse dosis van:</p> <p>Gestart op: mg / (mm/jj)</p> <p>Bloedtype:</p> <p>Andere geneesmiddelen/aandoeningen:</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p>INFORMATIE OVER DE VOORSCHRIJVER</p> <p>Voor meer informatie of in geval van nood kunt u contact opnemen met:</p> <p>Naam van de arts:</p> <p>Telefoonnummer, praktijkstempel:</p> <p>Handtekening van de arts:</p>	<p>INFORMATIE VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG</p> <ul style="list-style-type: none"> Lixiana is een orale antistollingsfactor Xa-remmer. Wanneer een invasieve ingreep nodig is, dient ten minste 24 uur van tevoren te worden gestopt met Lixiana en dient men zeer voorzichtig te zijn. Lixiana kan het risico op bloedingen verhogen. In geval van klinisch significante bloeding, stop onmiddellijk met de behandeling. 	<ul style="list-style-type: none"> Coagulatietests zoals INR, protrombinetijd (PT) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) zijn geen nuttige meting van het effect van Lixiana. Een gekalibreerde anti-factor-Xa-assay kan echter bijdragen tot meer geïnformeerde klinische beslissingen. <p>Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) voor meer informatie.</p> <p style="text-align: right;"> Daiichi-Sankyo</p>
52 mm	53 mm	51 mm	50 mm	49 mm



Daiichi-Sankyo Daiichi Sankyo Europe GmbH Text & Design Management Luitpoldstraße 1 D-85276 Prattenhofen	Format [mm]:	255 x 76 (Endformat 53 x 76)	Innen
	Produkt:	PAC LIXIANA 15+30+60 FT	
	Material:	NL 113054	
	Druckfarben:	Schwarz, PANTONE 233 C	
	Datum:	10.07.2015 - 09:22	

