

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Leitfaden für den verschreibenden Arzt

▼ LIXIANA® (Edoxaban)

Dieser Leitfaden zur Anwendung von LIXIANA® (Edoxaban) wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus, zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen wie z.B. Blutungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von LIXIANA® (Edoxaban)

zu erhöhen. Dieser Leitfaden ist damit verpflichtender Teil der Zulassung um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die LIXIANA® (Edoxaban) verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen. Freigabe durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

THERAPIEPASS

BITTE SORGEN SIE DAFÜR, DASS JEDER PATIENT, DEM LIXIANA® VERSCHRIEBEN WURDE, EINEN THERAPIEPASS ERHÄLT.

Dieser Therapiepass informiert Ärzte, Zahnärzte, Apotheker und anderes medizinisches Fachpersonal über die Antikoagulationstherapie des Patienten und enthält Kontaktdaten für den Notfall. Halten Sie die Patienten dazu an, diesen Pass stets bei sich zu tragen und ihn vor einer ärztlichen Beratung oder vor einem Eingriff dem medizinischen Fachpersonal vorzuzeigen.

Die Patienten sollten daran erinnert werden, dass es wichtig ist, den Therapieplan einzuhalten und auf Anzeichen und Symptome von Blutungen zu achten, und wann sie ärztlichen Rat einholen sollen.

Therapiepässe können unter www.daiichi-sankyo.de oder telefonisch unter 089-7808-0 bezogen werden.

INDIKATIONEN

LIXIANA® (Edoxaban) ist indiziert zur:

- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) mit einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter \geq 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese;
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und Lungenembolien bei Erwachsenen.

DOSIERUNG

DIE EMPFOHLENE DOSIS VON LIXIANA® BETRÄGT 60 MG EINMAL TÄGLICH ALS TABLETTE.

Die Tablette kann mit Wasser zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Zur Unterstützung der Compliance sollten die Patienten angehalten werden, die Dosis täglich immer zur gleichen Tageszeit einzunehmen.

Die Behandlung mit LIXIANA® bei Patienten mit NVAf sollte langfristig fortgesetzt werden.

Die Dauer der Behandlung bei VTE und zur Prävention von rezidivierenden VTE sollte nach Abwägung des Behandlungsnutzens gegen das Risiko von Blutungen individuell festgelegt werden. Eine kurze Therapiedauer (mindestens 3 Monate) sollte bei transienten Risikofaktoren (z. B. kürzlich erfolgte Operation, Trauma, Immobilisation) und eine längere Therapiedauer bei dauerhaften Risikofaktoren oder idiopathischen TVT oder Lungenembolien gewählt werden.

Empfohlene Dosis



60 mg

DOSISREDUKTION

Bei bestimmten Patienten, die in eine oder mehrere der folgenden Untergruppen fallen, ist eine Dosis von 30 mg einmal täglich erforderlich.

Diese Untergruppen sind:

Mäßige oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance [CrCl] 15 – 50 ml/min)

Körpergewicht ≤ 60 kg

Gleichzeitige Anwendung der P-gp-Inhibitoren Dronedaron, Cyclosporin, Erythromycin, Ketoconazol



30 mg

In diesen Fällen sollten die Patienten eine 30 mg-Tablette täglich immer zur gleichen Tageszeit entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon einnehmen.

BEHANDLUNGSBEGINN

Zur Behandlung von VTE sollten Patienten vor der LIXIANA®-Behandlung eine initiale Heparintherapie über mindestens 5 Tage erhalten. Bei Initiierung einer LIXIANA®-Therapie zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit NVAf ist dies nicht erforderlich.

Informationen zur Umstellung von Patienten von anderen Behandlungen auf LIXIANA® finden Sie auf den Seiten 6 bis 9.

VERGESSENE EINNAHME

Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis LIXIANA® vergessen hat, soll diese sofort nachgeholt werden; am nächsten Tag ist dann mit der einmal täglichen Einnahme wie empfohlen fortzufahren.

Der Patient soll an einem Tag nicht die doppelte Menge der verordneten Dosis einnehmen, wenn eine Einnahme vergessen wurde.

UMSTELLUNG AUF BZW. VON LIXIANA®

Die Umstellung von Patienten auf bzw. von LIXIANA® ist für die beiden Indikationen VTE und NVAf gleich. Es ist zu beachten, dass sich die International Normalised Ratio (INR), die Prothrombinzeit (PT) oder die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) nach der Umstellung eines Patienten auf LIXIANA® nicht zur Messung der gerinnungshemmenden Wirkung eignen.

UMSTELLUNG VON NICHT-VKA ORALEN ANTIKOAGULANZIEN AUF LIXIANA®

Setzen Sie das Nicht-VKA orale Antikoagulans ab und beginnen Sie mit LIXIANA® zum Zeitpunkt der nächsten Dosis des Nicht-VKA oralen Antikoagulans.

LIXIANA®-Behandlung zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Dosis der bisherigen Behandlung beginnen.

UMSTELLUNG VON VKA AUF LIXIANA®

Setzen Sie bei der Umstellung von Patienten von einer VKA-Therapie auf LIXIANA® Warfarin oder andere VKA ab und beginnen Sie mit LIXIANA®, wenn der INR-Wert $\leq 2,5$ beträgt.

Warfarin oder andere VKA absetzen

INR überwachen, bis $INR \leq 2,5$

Mit LIXIANA® einmal täglich beginnen

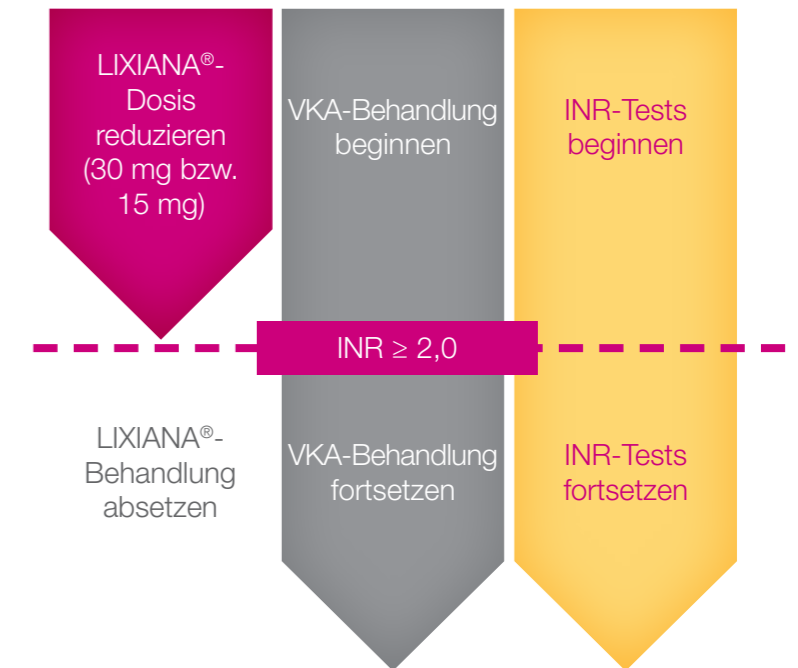
UMSTELLUNG VON LIXIANA® AUF VKA

ORALE OPTION

Geben Sie bei der Umstellung von Patienten von 60 mg LIXIANA® auf eine VKA-Therapie einmal täglich eine Dosis von 30 mg LIXIANA® zusammen mit einer entsprechenden VKA-Dosis.

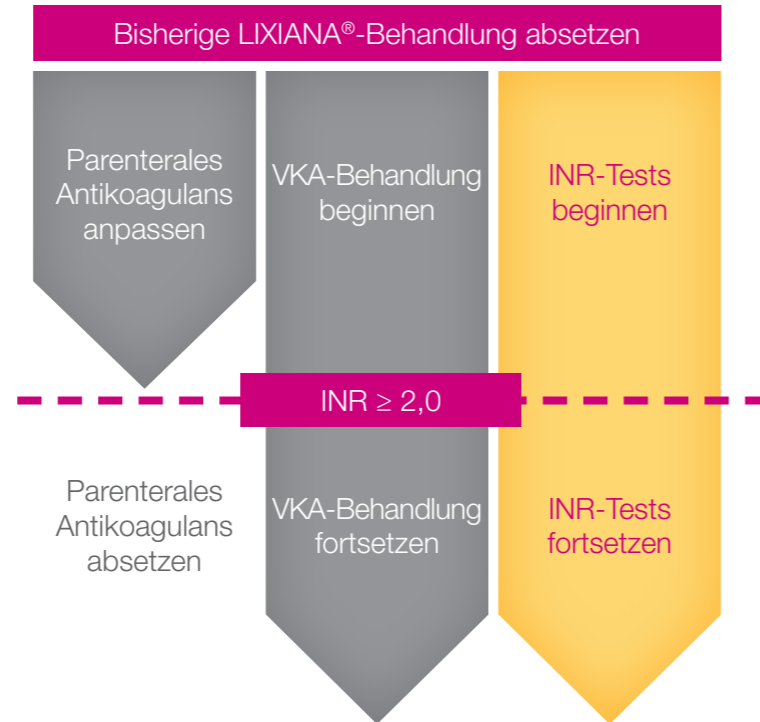
Geben Sie bei der Umstellung von Patienten von 30 mg LIXIANA® auf eine VKA-Therapie einmal täglich eine Dosis von 15 mg LIXIANA® zusammen mit einer entsprechenden VKA-Dosis.

Es wird empfohlen, während der ersten 14 Tage der gleichzeitigen Anwendung den INR-Wert mindestens 3 Mal kurz vor der täglichen Einnahme von LIXIANA® zu messen. Setzen Sie die gleichzeitige Anwendung fort, bis ein stabiler INR-Wert $\geq 2,0$ erreicht ist, und setzen Sie LIXIANA® dann ab.



PARENTERALE VERABREICHUNG

Setzen Sie die Behandlung mit LIXIANA® ab und geben Sie zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen LIXIANA®-Dosis ein parenterales Antikoagulans und einen VKA. Sobald ein stabiler INR-Wert von $\geq 2,0$ erreicht ist, setzen Sie das parenterale Antikoagulans ab und behandeln Sie mit dem VKA allein weiter.

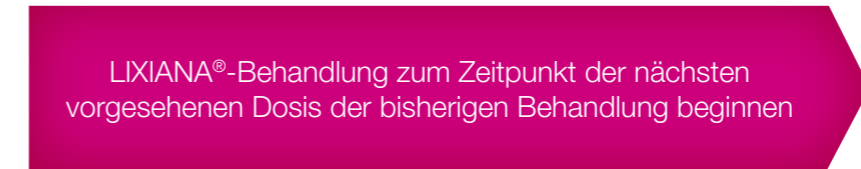


UMSTELLUNG VON EINEM PARENTERALEN ANTIKOAGULANS AUF LIXIANA®

Patienten, die kontinuierlich ein parenterales Arzneimittel wie intravenöses (IV) Heparin erhalten;



Patienten, die eine Festdosis eines parenteralen Arzneimittels, wie niedermolekulares Heparin (NMH), erhalten;



UMSTELLUNG VON LIXIANA® AUF NICHT-VKA ORALES ANTIKOAGULANS

LIXIANA® absetzen.

Die Anfangsdosis des nicht-VKA oralen Antikoagulans zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen LIXIANA®-Dosis geben.

Anfangsdosis des nicht-VKA oralen Antikoagulans zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen LIXIANA®-Dosis.

UMSTELLUNG VON LIXIANA® AUF PARENTERALES ANTIKOAGULANS

LIXIANA® absetzen.

Die Anfangsdosis des parenteralen Antikoagulans zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen LIXIANA®-Dosis geben.

LIXIANA® darf nicht gleichzeitig mit einem parenteralen Antikoagulans gegeben werden.

Anfangsdosis des parenteralen Antikoagulans zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen LIXIANA®-Dosis.

PATIENTEN MIT EINEM POTENZIELL HÖHEREN BLUTUNGSRISIKO

Als Antikoagulans kann LIXIANA® das Risiko von Blutungen erhöhen. Daher sind Patienten, denen LIXIANA® verordnet wurde, sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen zu beobachten.

LIXIANA® ist bei den folgenden Patienten kontraindiziert:

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- Patienten mit klinisch relevanter akuter Blutung.
- Patienten mit Läsionen oder klinischen Situationen mit einem signifikanten Risiko für eine schwere Blutung, wie beispielsweise:
 - akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen
 - maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko
 - kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen
 - kürzlich durchgeführte Augenoperationen
 - kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen
 - bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien.
- Patienten mit Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen.
- Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der Therapie von bzw. auf LIXIANA® oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten.
- LIXIANA® ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und Frauen im gebärfähigen Alter sollten vermeiden, während der Behandlung mit LIXIANA® schwanger zu werden. LIXIANA® ist außerdem während der Stillzeit kontraindiziert. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll.
- Patienten mit nicht eingestellter schwerer Hypertonie.

SPEZIELLE PATIENTENGRUPPEN

Verschiedene Patientengruppen haben ein erhöhtes Blutungsrisiko und müssen sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Blutungskomplikationen überwacht werden. Jede Behandlungsentscheidung muss unter sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Risiko für Blutungen getroffen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	
Terminale Niereninsuffizienz: Dialyse, Nierenversagen (CrCl < 15 ml/min)	Nicht empfohlen
Mäßige oder starke Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 15–50 ml/min)	Dosisreduktion auf 30 mg einmal täglich (siehe Abschnitt „Dosisreduktion“)
Leichte Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 51-80 ml/min)	Keine Dosisreduktion erforderlich – 60 mg einmal täglich

Vor Beginn einer Behandlung mit LIXIANA® sollten bei klinischer Indikation Nierenfunktionstests durchgeführt werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	
Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevanten Blutungen einhergehen	Kontraindiziert
Leichte oder mäßige Einschränkung der Leberfunktion	Keine Dosisreduktion erforderlich – 60 mg einmal täglich; mit Vorsicht anwenden
Starke Einschränkung der Leberfunktion	Nicht empfohlen
Erhöhte Leberenzyme ALT / AST $\geq 2 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin-Wert $\geq 1,5 \times$ ULN	Mit Vorsicht anwenden

Vor Beginn und während einer Langzeitbehandlung (> 1 Jahr) mit LIXIANA® sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln	
P-gp-Inhibitoren: Cyclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol	Dosisreduktion auf 30 mg einmal täglich (siehe Abschnitt „Dosisreduktion“)
Amiodaron, Chinidin, oder Verapamil	Keine Dosisreduktion erforderlich – 60 mg einmal täglich
P-gp Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut)	Mit Vorsicht anwenden
P-gp Substrate (Digoxin)	Keine Dosisänderung 60 mg einmal täglich
Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen, wie NSAR, Acetylsalicylsäure (ASS) oder Thrombozytenaggregationshemmer	Nicht empfohlen. LIXIANA® kann zusammen mit niedrig dosierter ASS (≤ 100 mg/Tag) angewendet werden
Chronische Anwendung von NSAR	Nicht empfohlen

PERIOPERATIVES MANAGEMENT

In Situationen, in denen ein Patient einer chirurgischen Intervention oder einem invasiven Eingriff unterzogen werden muss (einschließlich Zahnextraktion), muss LIXIANA® mindestens 24 Stunden zuvor abgesetzt werden; dabei ist aufgrund der erhöhten Thrombosegefahr besondere Vorsicht geboten. Die Halbwertszeit von LIXIANA® beträgt 10-14 Stunden. Da LIXIANA® ein reversibler Faktor Xa-Inhibitor ist, sollte seine gerinnungshemmende Wirkung innerhalb von 24-48 Stunden nach der letzten verabreichten Dosis nachlassen.

Wenn es nicht möglich ist, LIXIANA® mindestens 24 Stunden vorher abzusetzen oder den Eingriff zu verschieben, muss der Arzt nach seinem klinischen Sachverstand das Blutungsrisiko gegen die Dringlichkeit des Eingriffes abwägen.

VORÜBERGEHENDES ABSETZEN DER BEHANDLUNG

Therapiepausen sollten weitestgehend vermieden werden. Lässt sich jedoch ein vorübergehendes Absetzen nicht vermeiden (z. B. vor einer chirurgischen Intervention oder einem invasiven Eingriff), ist die Behandlung mit LIXIANA® schnellstmöglich wieder aufzunehmen.

ÜBERDOSIERUNG

Eine Überdosierung mit LIXIANA® kann zu Blutungen führen. Ein spezifisches Antidot, das der pharmakodynamischen Wirkung von LIXIANA® entgegenwirkt, ist nicht verfügbar. Die frühzeitige Gabe von Aktivkohle kann bei einer Überdosierung mit LIXIANA® zur Verminderung der Resorption in Betracht gezogen werden. Diese Empfehlung beruht auf der Standardbehandlung einer Arzneimittelüberdosierung und auf Daten für ähnliche Präparate, da der Einsatz von Aktivkohle zur Verminderung der Resorption von LIXIANA® in den klinischen Studien zu LIXIANA® nicht speziell untersucht wurde.

MASSNAHMEN BEI BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN

Falls es zu Blutungskomplikationen kommt, muss die nächste Einnahme unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von LIXIANA® (10-14 Stunden) verschoben bzw. die Behandlung ggf. abgesetzt werden.

Bei Blutungen sollten die nachfolgend genannten Maßnahmen in Betracht gezogen werden.

- Symptomatische Behandlung wie mechanische Kompression, chirurgischer Eingriff, Flüssigkeitssubstitution und Kreislaufunterstützung, Transfusion von Blutprodukten oder -bestandteilen.

- Bei lebensbedrohlichen Blutungen, die mit Maßnahmen wie z. B. Transfusion oder Hämostase nicht beherrscht werden können, kann die Gabe eines Prothrombinkomplex-Konzentrates (PPSB) in einer Dosierung von 50 I.E./kg die Wirkungen von LIXIANA® 30 Minuten nach Ende der Infusion aufheben.

Eine Hämodialyse leistet keinen nennenswerten Beitrag zur Clearance von LIXIANA®.

ROUTINEMÄSSIGE GERINNUNGSTESTS

Die Behandlung mit LIXIANA® erfordert keine routinemäßige klinische Gerinnungsüberwachung. Infolge der Faktor-Xa-Hemmung bewirkt LIXIANA® eine Verlängerung/Erhöhung von Standard-Gerinnungswerten wie des INR-Werts, der Prothrombinzeit (PT) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Bei der therapeutischen Dosierung ist zwar damit zu rechnen, dass Veränderungen dieser Gerinnungswerte zu

beobachten sind, doch sind diese Veränderungen geringfügig und weisen eine hohe Variabilität auf. Diese Tests werden daher für die Bewertung der pharmakodynamischen Wirkungen von LIXIANA® nicht empfohlen.

Für LIXIANA® stehen keine spezifischen Blutuntersuchungen oder -tests zur Verfügung.

DAIICHI SANKYO DEUTSCHLAND GmbH
Ganghoferstraße 70 a
80339 München
Tel.: 089 7808-0
sicherheit@daiichi-sankyo.de

