

LIXIANA[®] (edoxabán)

Guía de prescripción para los profesionales sanitarios

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Julio-2021

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Introducción

El objetivo de esta guía es proporcionar información a los médicos prescriptores en relación con el uso seguro y eficaz de edoxabán. Concretamente, se advierte sobre el riesgo potencial de hemorragia durante el tratamiento al tiempo que se asesora sobre el modo de gestionar este riesgo.

Lea este material informativo de seguridad junto con la ficha técnica del medicamento. Puede encontrar la ficha técnica de este medicamento en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) a través del enlace <https://cima.aemps.es>

Estructura de la guía:

- Tarjeta de información para el paciente.
- Contraindicaciones.
- Recomendaciones posológicas y reducción de la dosis.
- Poblaciones con mayor riesgo de sufrir hemorragia.
- Información sobre el cambio del tratamiento anticoagulante.
- Tratamiento perioperatorio, interrupción temporal en caso de cirugía y otras intervenciones.
- Sobredosis.
- Complicaciones hemorrágicas.
- Pruebas de la coagulación y su interpretación.

Tarjeta de información para el paciente

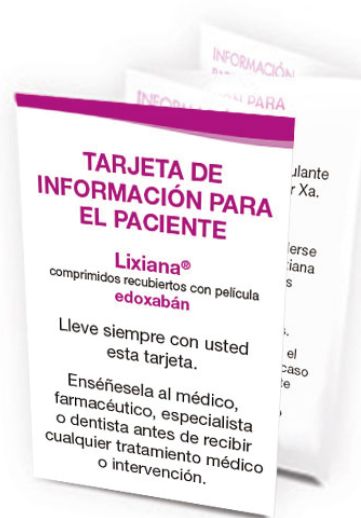
Asegúrese de que todos los pacientes a los que se prescribe este medicamento reciban una tarjeta de información especialmente dirigida a ellos.

Esta tarjeta informará a los médicos, dentistas, farmacéuticos y otros profesionales sanitarios sobre el tratamiento anticoagulante del paciente, junto con los datos de contacto en caso de urgencia. Anime a los pacientes a llevar siempre con ellos esta tarjeta y a enseñarla a los profesionales sanitarios antes de cualquier consulta o intervención.

Se debe recordar a los pacientes:

- la importancia de cumplir con su régimen terapéutico,
- la necesidad de estar atentos para detectar los signos y los síntomas de una hemorragia y
- cuándo deben acudir al médico.

La tarjeta de información para el paciente forma parte del contenido del envase del medicamento y también se encuentra publicada en CIMA. Además, pueden obtenerse unidades adicionales en www.medinfo@daiichi-sankyo.es o llamando al 608 982 797.



Contraindicaciones

Edoxabán está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. de la ficha técnica.
- Sangrado activo clínicamente significativo.
- Hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.
- Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir:
 - o úlcera gastrointestinal activa o reciente,
 - o presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado,
 - o traumatismo cerebral o espinal reciente,
 - o cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente,
 - o hemorragia intracraneal reciente,
 - o conocimiento o sospecha de varices esofágicas,
 - o malformaciones arteriovenosas,
 - o aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Hipertensión grave no controlada.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., HNF, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante oral (ver sección 4.2 de la ficha técnica) o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central permeable (ver sección 4.5 de la ficha técnica).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6 de la ficha técnica).

Recomendaciones posológicas y reducción de la dosis:

Posología

La dosis recomendada de edoxabán es de un comprimido de 60 mg una vez al día.

Puede tomarse con agua y con o sin alimentos. Para ayudar con el cumplimiento, se debe animar al paciente a tomar la dosis a la misma hora todos los días.

Para los pacientes que no pueden deglutir los comprimidos enteros, estos pueden triturarse y mezclarse con agua o puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral. Como alternativa, pueden triturarse y suspenderse en una pequeña cantidad de agua y administrarse inmediatamente a través de una sonda gástrica, tras lo cual debe enjuagarse con agua. Los comprimidos triturados son estables en agua y en puré de manzana hasta 4 horas.

El tratamiento con edoxabán en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) debe continuarse a largo plazo.

La duración del tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y la prevención de las recurrencias del TEV se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia. La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p. ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y la duración de tratamientos más prolongados se debe basar en los factores de riesgo permanentes o en la trombosis venosa profunda (TVP) o la embolia pulmonar (EP) idiopáticas.

Dosis recomendada



DSC
L60

60 mg

Reducción de la dosis

Ciertos pacientes, incluidos en uno o más de los siguientes subgrupos, necesitan una dosis de 30 mg una vez al día. Estos son:

Insuficiencia renal moderada o grave
(aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min)

Peso corporal ≤ 60 kg

Uso simultáneo de los inhibidores de la
P-gp dronedarona, ciclosporina,
eritromicina, ketoconazol



En este caso, los pacientes deben tomar un comprimido de 30 mg a la misma hora cada día, con o sin alimentos.

Para prescribir la dosis adecuada, es importante medir el aclaramiento de creatinina y tener en cuenta el peso corporal del paciente.

Los parámetros de aclaramiento de creatinina y del peso corporal serán objeto de:

- medición antes del inicio del tratamiento y registro en el historial del paciente,
- monitorización periódica y registro en el historial del paciente durante el tratamiento en curso con edoxabán.

Inicio del tratamiento

Para el tratamiento del TEV, los pacientes deben recibir un ciclo inicial de heparina durante al menos 5 días antes de comenzar con edoxabán. Esto no es necesario para iniciar el tratamiento con edoxabán en pacientes con FANV para la prevención del ictus y de la embolia sistémica.

La información sobre el cambio de tratamiento de los pacientes de otros medicamentos a edoxabán puede encontrarse en las páginas 7 a 10 de esta Guía.

Pacientes que se someten a cardioversión

Se puede iniciar o continuar el tratamiento con edoxabán en pacientes que puedan precisar cardioversión.

Para la cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, se debe comenzar el tratamiento con edoxabán al menos 2 horas antes de la cardioversión para garantizar una anticoagulación. La cardioversión se debe realizar como máximo 12 horas después de la dosis de edoxabán el día del procedimiento.

Para todos los pacientes que se someten a cardioversión: antes de la cardioversión, se debe confirmar que el paciente ha tomado edoxabán de la forma prescrita. Las decisiones relacionadas con el comienzo y la duración del tratamiento se deben tomar siguiendo las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes que se someten a cardioversión.

Dosis olvidadas

Si un paciente se olvida una dosis de este medicamento, se debe tomar la dosis inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día de la forma recomendada. El paciente no debe tomar una dosis doble de la dosis prescrita en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Cambio de tratamiento anticoagulante

El cambio del tratamiento del paciente que inicia o suspende edoxabán es el mismo para las indicaciones de TEV y FANV.

Se debe tener en cuenta que una vez que un paciente cambia al tratamiento con edoxabán, el cociente internacional normalizado (INR), el tiempo de protrombina (TP) o el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) no son determinaciones útiles del efecto anticoagulante.

DE	A	RECOMENDACIÓN
Antagonistas de la vitamina K (AVK)	Edoxabán	Interrumpir el tratamiento con AVK e iniciar edoxabán cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea $\leq 2,5$.
Anticoagulantes orales que no son AVK <ul style="list-style-type: none"> • Dabigatrán • Rivaroxabán • Apixabán 	Edoxabán	Interrumpir el tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis del anticoagulante oral.
Anticoagulantes parenterales	Edoxabán	No se deben administrar estos medicamentos simultáneamente. Anticoagulante subcutáneo (p. ej., heparina de bajo peso molecular, fondaparinux): interrumpir el anticoagulante subcutáneo e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis programada del anticoagulante subcutáneo.
		Heparina no fraccionada (HNF) intravenosa: interrumpir la perfusión e iniciar edoxabán 4 horas después.

DE	A	RECOMENDACIÓN
Edoxabán	Antagonistas de la vitamina K (AVK)	<p>Existe la posibilidad de una anticoagulación incorrecta durante la transición de edoxabán a un AVK. Se debe asegurar la adecuada anticoagulación continua durante cualquier cambio a un anticoagulante alternativo.</p> <p><u>Opción oral:</u> en pacientes que actualmente toman una dosis de 60 mg, administrar una dosis de edoxabán de 30 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK.</p> <p>En pacientes que actualmente toman una dosis de 30 mg (para uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal de moderada a grave [aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min], peso corporal bajo o uso de ciertos inhibidores de la P-gp), administrar una dosis de edoxabán de 15 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK.</p> <p>Los pacientes no deben tomar una dosis de carga de AVK a fin de alcanzar rápidamente un INR estable de entre 2 y 3. Se recomienda tener en cuenta la dosis de mantenimiento de AVK y si el paciente tomaba previamente un AVK o utilizar un algoritmo de tratamiento con AVK válido basado en el INR, de acuerdo con la práctica local.</p> <p>Una vez se alcance un $\text{INR} \geq 2,0$, se debe interrumpir la administración de edoxabán. La mayoría de los pacientes (85 %) debe poder alcanzar un $\text{INR} \geq 2,0$ en los 14 días siguientes a la administración concomitante de edoxabán y AVK. Tras 14 días se recomienda interrumpir la administración de edoxabán y continuar ajustando el tratamiento con AVK hasta alcanzar un INR de entre 2 y 3.</p> <p>Se recomienda que durante los primeros 14 días de tratamiento concomitante se determine el INR al menos 3 veces justo antes de tomar la dosis diaria de edoxabán para minimizar la influencia de edoxabán en las determinaciones del INR. El uso de edoxabán junto con AVK puede aumentar el INR tras la dosis de Edoxabán hasta en un 46 %.</p>

DE	A	RECOMENDACIÓN
Edoxabán	Antagonistas de la vitamina K (AVK)	<p><u>Opción parenteral:</u> interrumpir la administración de edoxabán y administrar un anticoagulante parenteral y AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán. Una vez se alcance un INR estable de $\geq 2,0$, se debe interrumpir la administración del anticoagulante parenteral y continuar la administración de AVK.</p>
Edoxabán	Anticoagulantes orales que no son AVK	<p>Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el anticoagulante no AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán.</p>
Edoxabán	Anticoagulantes parenterales	<p>No se deben administrar estos medicamentos simultáneamente. Interrumpir la administración de estos medicamentos e iniciar el anticoagulante parenteral a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán.</p>

Poblaciones con mayor riesgo de hemorragia

Este medicamento aumenta el riesgo de hemorragia y puede causar sangrados graves potencialmente mortales. Al igual que otros anticoagulantes, se recomienda utilizar edoxabán con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de edoxabán se debe interrumpir si se produce un sangrado grave. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes a los que se prescribe este medicamento para detectar la presencia de signos de complicaciones hemorrágicas.

Poblaciones especiales de pacientes

Algunos grupos de pacientes presentan un mayor riesgo de hemorragia y deben ser cuidadosamente vigilados para detectar la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas. Cualquier decisión en relación con el tratamiento se debe basar en una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de sangrado.

Pacientes con insuficiencia renal

Antes de iniciar el tratamiento con edoxabán, se deben realizar pruebas de función renal y documentarlas adecuadamente en la historia clínica del paciente. La función renal debe comprobarse de forma rutinaria y periódica durante el tratamiento con este medicamento.

Enfermedad renal terminal: diálisis, fallo renal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min)	No está recomendado
Insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min)	Reducir la dosis a 30 mg una vez al día (ver la sección Reducción de la dosis)
Insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 51-80 ml/min)	No es necesario reducir la dosis - 60 mg una vez al día

Pacientes con insuficiencia hepática

Hepatopatía asociada a coagulopatía y hemorragia clínicamente relevante	Está contraindicado
Insuficiencia hepática leve o moderada	No es necesario reducir la dosis - 60 mg una vez al día; usar con precaución
Insuficiencia hepática grave	No está recomendado
Enzimas hepáticas elevadas ALT/AST > 2 veces el límite superior de la normalidad o bilirrubina total $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad	Usar con precaución

Antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento prolongado (>1 año) con edoxabán, se deben realizar las pruebas de la función hepática.

Pacientes que reciben tratamiento concomitante

Inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol	Reducir la dosis a 30 mg una vez al día (ver la sección Reducción de la dosis)
Amiodarona, quinidina o verapamilo	No es necesario reducir la dosis - 60 mg una vez al día
Inductores de la P gp (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan)	Usar con precaución
Sustratos de la P gp (digoxina)	No es necesario modificar la dosis - 60 mg una vez al día
Medicamentos que afectan a la hemostasia como los AINE, el ácido acetilsalicílico (AAS) o los inhibidores de la agregación plaquetaria	No está recomendado. Edoxabán se puede administrar simultáneamente con una dosis baja de AAS (≤ 100 mg/día)
Uso crónico de AINE	No está recomendado

Tratamiento perioperatorio interrupción temporal en caso de cirugía y otras intervenciones.

En situaciones en las que un paciente requiere una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo (incluidas las extracciones dentales), se debe interrumpir la administración de edoxabán al menos 24 horas antes de la intervención, y se deben tomar las precauciones adecuadas debido al aumento del riesgo de trombosis. Edoxabán es un inhibidor reversible del Factor Xa con una vida media de entre 10 y 14 horas, por lo tanto, su actividad anticoagulante debe disminuir en 24–48 horas tras la última dosis administrada.

Si no es posible interrumpir la administración del medicamento un mínimo de 24 horas antes, o si la intervención no se puede retrasar, se debe evaluar el riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención conforme al criterio médico.

Interrupción temporal

Siempre que sea posible, se debe evitar interrumpir temporalmente el tratamiento. Sin embargo, si es inevitable interrumpir el tratamiento (p. ej., antes de una intervención quirúrgica o un procedimiento invasivo), se debe reiniciar la administración de edoxabán lo antes posible.

Sobredosis

La sobredosis con edoxabán puede producir hemorragias.

Actualmente, **no se dispone de un agente de reversión** específico que antagonice el efecto farmacodinámico de edoxabán.

En caso de sobredosis, se puede considerar la administración temprana de carbón activado para reducir la absorción. Esta recomendación se basa en el tratamiento estándar de sobredosis por medicamentos y en los datos disponibles con compuestos similares, ya que el uso de carbón activado para reducir la absorción de edoxabán no se ha estudiado específicamente

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe retrasar o interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta la vida media de edoxabán (10–14 horas).

En caso de hemorragia, se debe considerar la implementación de las medidas indicadas a continuación:

- Tratamiento sintomático, como la compresión mecánica, intervención quirúrgica, reposición de líquidos y soporte hemodinámico, y transfusión de hemoderivados o componentes sanguíneos.

- En caso de sangrado potencialmente mortal que no se pueda controlar con las medidas anteriormente indicadas, la administración de un concentrado de complejo de protrombina (CCP) de 4 factores a 50 UI/kg ha demostrado revertir los efectos de edoxabán 30 minutos después de finalizar la perfusión.

La hemodiálisis no contribuye de forma significativa a la eliminación de edoxaban.

Pruebas de coagulación y su interpretación

El tratamiento con edoxabán no requiere una monitorización clínica rutinaria de la coagulación. Este medicamento prolonga las pruebas de coagulación convencionales como el INR, el tiempo de protrombina (TP) o el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), como consecuencia de la inhibición del Factor Xa. Los cambios observados en estas pruebas

de coagulación utilizando la dosis terapéutica prevista son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. Por lo tanto, no se recomiendan estas pruebas para evaluar los efectos farmacodinámicos de edoxabán.

No hay análisis de sangre o pruebas específicas para este medicamento.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente, las reacciones adversas también se pueden notificar a los Servicios Médicos de Departamento de Farmacovigilancia Daiichi Sankyo España, S.A. en el +34 608 982 797 o en farmacovigilancia@daiichi-sankyo.es