



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament LIXIANA® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament LIXIANA®. (RMA version mm/aaaa)

LIXIANA® (edoxaban)



Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Guide de prescription



Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par LIXIANA®.

LIXIANA® est contre indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Une décision doit être prise, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec LIXIANA®.

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP avant de prescrire (et/ou d'utiliser et/ou de délivrer) LIXIANA®. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament »

But de ce matériel (RMA ou Risk Minimisation Activities):

Cette information fait partie du plan de gestion des risques en Belgique et au Luxembourg, qui met du matériel d'information à la disposition des professionnels de la santé (et des patients).

L'objectif du programme d'éducation est de minimiser le risque de saignements graves ou d'hémorragie chez les patients traités par LIXIANA[®], en garantissant la sensibilisation des prescripteurs à ce risque et en présentant des recommandations pour la sélection des patients appropriés, la posologie correcte ainsi que la gestion du risque.

Le programme est également destiné à garantir que les médecins qui ont l'intention de prescrire LIXIANA[®] connaissent la Carte de surveillance du patient et savent que la carte doit être remise à tous les patients traités par LIXIANA[®] et étudiée avec eux.

Le matériel d'éducation se compose d'un guide de prescription destiné aux professionnels de santé et d'une carte de surveillance du patient.

Ce guide de prescription destiné aux professionnels de santé contient les éléments essentiels suivants:

Informations pertinentes sur le risque de saignement.

- Informations détaillées sur la population présentant potentiellement un risque accru de saignement.
- Contre-indications.
- Recommandations pour l'adaptation de la dose dans les populations à risque, incluant les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, un poids faible et les patients recevant un traitement concomitant par certains inhibiteurs de la glycoprotéine (P-gp).
- Recommandations pour le relais par ou de LIXIANA®.
- Recommandations concernant les interventions chirurgicales ou actes invasifs et l'arrêt temporaire du traitement.
- Conduite à tenir en cas de surdosage et d'hémorragie.
- Utilisation des tests de coagulation et interprétation des tests.
- Information que tous les patients doivent recevoir une carte de surveillance du patient et être conseillés sur:
 - les signes ou symptômes de saignement et le moment auquel ils doivent consulter un médecin;
 - l'importance de l'observance du traitement;
 - la nécessité de porter la carte de surveillance du patient sur eux en permanence;
 - la nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par LIXIANA® en cas d'intervention chirurgicale ou d'acte invasif.

La carte de surveillance du patient contient les messages de sécurité essentiels suivants:

- Signes ou symptômes de saignement et moment auquel le patient doit consulter un médecin;
- Importance de l'observance du traitement;
- Nécessité pour le patient de porter la carte de surveillance du patient sur lui en permanence;
- Nécessité d'informer les professionnels de santé du traitement par LIXIANA® en cas d'intervention
- Chirurgicale ou d'acte invasif.

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

VEUILLEZ VOUS ASSURER QUE TOUS LES PATIENTS
AUXQUELS LIXIANA® EST PRESCRIT REÇOIVENT UNE
CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

Cette carte informera les médecins, les dentistes, les pharmaciens et les autres professionnels de santé du traitement anticoagulant du patient, avec les coordonnées en cas d'urgence. Les patients doivent être incités à porter cette carte sur eux en permanence et à la montrer aux professionnels de santé avant toute consultation ou intervention.

Il doit être rappelé aux patients l'importance de l'observance de leur schéma thérapeutique, la nécessité de surveiller les signes et symptômes de saignement et à quel moment ils doivent consulter un médecin.

Cette carte doit être complétée par le médecin avant d'être remise au patient.



INDICATIONS

LIXIANA® (edoxaban) est indiqué dans:

- La prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que: insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes (voir la rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instables).

POSOLOGIE

LA DOSE RECOMMANDÉE DE LIXIANA® EST DE 60 MG SOUS FORME D'UN COMPRIMÉ PAR JOUR.

Le comprimé doit être pris de préférence avec de l'eau au cours ou en dehors des repas. Pour faciliter l'observance du traitement, le patient doit être incité à prendre sa dose à la même heure chaque jour.

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique.

La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour.

Chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme.

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (ETEVE).

La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.

L'edoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément.

Pour le traitement de la TVP et de l'EP (événements thromboemboliques veineux, ETEVE) et la prévention de la récurrence d'ETEVE, la durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque transitoires (par exemple chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique.

OUBLI D'UNE DOSE

En cas d'oubli d'une dose de LIXIANA®, la dose doit être prise immédiatement et le traitement doit être poursuivi le lendemain à la dose prescrite en une prise par jour. Le patient ne doit pas prendre deux fois la dose prescrite le même jour pour compenser une dose oubliée.

Dose recommandée



60 mg

RÉDUCTION DE LA DOSE (DANS LA FANV ET LES ETEV (TVP ET EP))

Une dose de 30 mg en une prise par jour est recommandée chez certains patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants:

Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr] de 15 à 50 ml/min)

Poids faible ≤ 60 kg

Traitement concomitant par les inhibiteurs de la glycoprotéine (P-gp), dronédarone, ciclosporine, érythromycine, kétoconazole



30 mg

Dans ce cas, les patients doivent prendre un comprimé de 30 mg en une seule prise, à la même heure chaque jour, au cours ou en dehors des repas.

RELAIS DU TRAITEMENT PAR ET DE LIXIANA®

Les modalités de relais du traitement par et de LIXIANA® sont les mêmes dans les indications d'ETEV et de FANV. Il convient de noter qu'après le relais par LIXIANA®, le rapport international normalisé (INR), le temps de Quick (TQ) ou le temps de céphaline activée (TCA) ne sont pas des paramètres utiles pour surveiller l'effet anticoagulant.

RELAIS D'ANTICOAGULANTS ORAUX AUTRES QUE LES AVK PAR LIXIANA®

Arrêter l'anticoagulant oral autre qu'un antivitamine K (AVK) et commencer le traitement par LIXIANA® au moment prévu de la prochaine dose de l'anticoagulant oral autre qu'un AVK.

RELAIS DES AVK PAR LIXIANA®

En cas de relais d'un AVK par LIXIANA®, arrêter la warfarine ou autre AVK et commencer le traitement par LIXIANA® lorsque l'INR est $\leq 2,5$.

Arrêter la warfarine ou autre AVK

Surveiller l'INR jusqu'à ce qu'il soit $\leq 2,5$

Commencer le traitement par LIXIANA®
une fois par jour

RELAIS DE LIXIANA® PAR UN AVK

Il existe un risque d'anticoagulation insuffisante lors du relais de Lixiana par un AVK.

Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant.

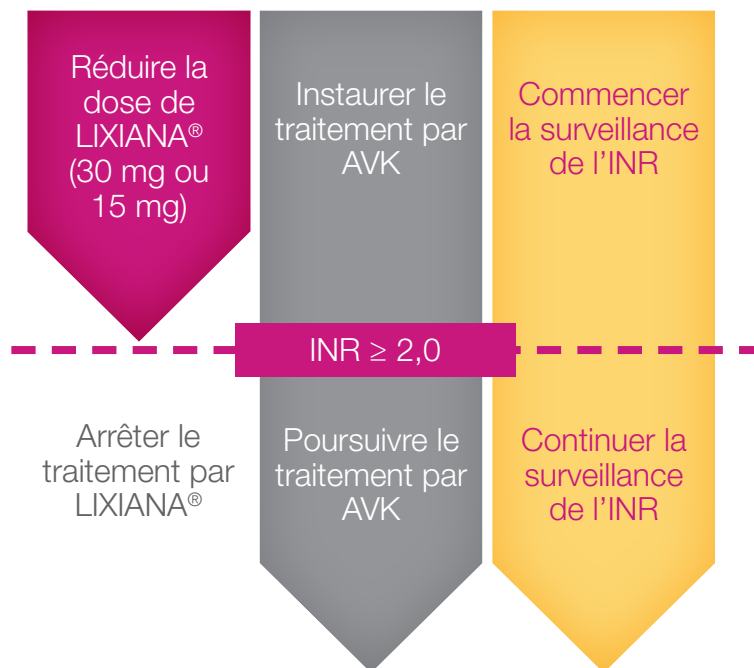
Option par voie orale:

En cas de relais de LIXIANA®

60 mg par un AVK, administrer une dose de 30 mg de LIXIANA® une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée.

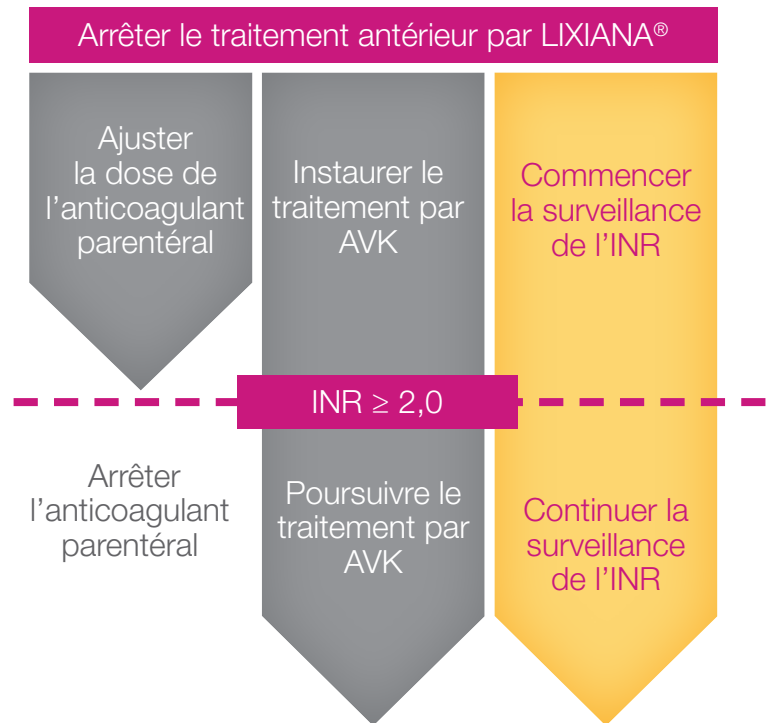
En cas de relais de LIXIANA® 30 mg par un AVK, administrer une dose de 15 mg de LIXIANA® une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée.

Pendant les 14 premiers jours de traitement concomitant, il est recommandé de mesurer l'INR au moins 3 fois, immédiatement avant la prise de la dose quotidienne de LIXIANA®. Poursuivre le traitement concomitant jusqu'à ce qu'un $\text{INR} \geq 2,0$ soit atteint. À ce moment là, arrêter le traitement par LIXIANA®.



Option par voie parentérale:

Arrêter le traitement par LIXIANA® et administrer un anticoagulant par voie parentérale et l'AVK au moment de la prochaine dose prévue de LIXIANA®. Une fois un INR stable $\geq 2,0$ atteint, arrêter l'anticoagulant parentéral et poursuivre le traitement par AVK.



RELAIS D'ANTICOAGULANTS PARENTÉRAUX PAR LIXIANA®

Ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément.

Patients recevant un anticoagulant parentéral administré en continu tel que l'héparine par voie intraveineuse (IV):



Patients recevant un anticoagulant par voie sous-cutanée tel que l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), fondaparinux):



RELAIS DE LIXIANA® PAR DES ANTICOAGULANTS PARENTÉRAUX

Administrer la première dose de l'anticoagulant parentéral au moment de la prochaine dose prévue de LIXIANA®.

LIXIANA® ne doit pas être administré simultanément avec un anticoagulant parentéral.

PATIENTS PRÉSENTANT UN RISQUE POTENTIELLEMENT ACCRU DE SAIGNEMENT

Comme tout anticoagulant, LIXIANA® peut augmenter le risque de saignement. Par conséquent, les patients traités par LIXIANA® doivent être surveillés attentivement pour détecter des signes de saignement.

LIXIANA® est contre-indiqué dans les cas suivants:

- Hypersensibilité au principe actif.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur telle que:
 - ulcération gastro intestinale en cours ou récente;
 - tumeurs malignes à haut risque de saignement;
 - lésion ou chirurgie cérébrale ou rachidienne récente;
 - chirurgie ophtalmologique récente;
 - hémorragie intracrânienne récente;
 - varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement par ou de LIXIANA® ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.
- LIXIANA® est contre indiqué pendant la grossesse et les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement. LIXIANA® étant également contre indiqué pendant l'allaitement, une décision doit être prise soit d'interrompre le traitement, soit d'interrompre l'allaitement.
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Plusieurs groupes de patients présentent un risque majoré de saignement et doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement. Toute décision thérapeutique doit reposer sur une évaluation attentive du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement.

Toute diminution inexpliquée de l'hémoglobine ou de la pression artérielle doit conduire à rechercher la présence de saignement.

Patients présentant une insuffisance rénale	
Insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 ml/min) ou dialyse	Non recommandé
Insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min)	Réduire la dose à 30 mg en une prise par jour (voir la section Réduction de la dose)
Insuffisance rénale légère (ClCr de 51 à 80 ml/min)	Pas de réduction de la dose nécessaire - 60 mg en une prise par jour

Un bilan de la fonction rénale doit être réalisé avant l'instauration du traitement par LIXIANA® et lorsqu'il est cliniquement indiqué.

La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments).

La méthode utilisée pour estimer la fonction rénale (ClCr en ml/min) pendant le développement clinique de LIXIANA® était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante:

- Pour la créatinine en µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} (\times 0,85 \text{ pour les femmes})}{\text{créatininémie [µmol/l]}}$$
- Pour la créatinine en mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} (\times 0,85 \text{ pour les femmes})}{72 \times \text{créatininémie [mg/dl]}}$$

Cette méthode est recommandée pour l'évaluation de la ClCr des patients avant et pendant le traitement par LIXIANA®.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif	Contre indiqué
Insuffisance hépatique légère ou modérée	Pas de réduction de la dose nécessaire - 60 mg en une prise par jour; utiliser avec prudence
Insuffisance hépatique sévère	Non recommandé
Élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT) > 2 x LSN ou de la bilirubine totale $\geq$ 1,5 x LSN	Utiliser avec prudence

Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par LIXIANA® et pendant un traitement au long cours (> 1 an)cours (> 1 an)

Patients recevant un traitement concomitant

Inhibiteurs de la P-gp: ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole	Réduire la dose à 30 mg en une prise par jour (voir la section Réduction de la dose)
Amiodarone, quinidine ou vérapamil	Pas de réduction de la dose nécessaire - 60 mg en une prise par jour
Inducteurs de la P-gp (par ex. rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis [<i>Hypericum perforatum</i>])	Utiliser avec prudence
Substrats de la P-gp (digoxine)	Pas de modification de la dose - 60 mg en une prise par jour
Médicaments modifiant l'hémostase tels que l'acide acétylsalicylique (AAS), les antiagrégants plaquettaires (AAP) inhibiteurs des récepteurs P2Y12, les autres antithrombotiques, les traitements fibrinolytiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pris de façon régulière	Administration concomitante non recommandée. LIXIANA® peut être administré en association avec l'AAS à dose faible ($\leq$ 100 mg /jour) L'administration concomitante d'AAS à des doses supérieures à 100 mg ne doit être effectuée que sous surveillance médicale. L'utilisation régulière d'AAS à dose élevée (325 mg) en association avec l'edoxaban n'est pas recommandée.
Utilisation chronique d'AINS	Non recommandée

PRISE EN CHARGE PÉRI-OPÉRATOIRE

Si un patient a besoin d'une intervention chirurgicale ou d'un acte invasif (y compris une extraction dentaire), le traitement par LIXIANA® doit être arrêté au moins 24 heures avant l'intervention et des précautions appropriées doivent être prises en raison du risque accru de thrombose. La demi-vie de LIXIANA® est de 10 à 14 heures. LIXIANA® étant un inhibiteur réversible du facteur Xa, son activité anticoagulante devrait diminuer dans les 24 à 48 heures suivant la dernière dose administrée.

S'il n'est pas possible d'arrêter le traitement par LIXIANA® au moins 24 heures avant l'intervention ou si l'intervention ne peut pas être différée, le jugement clinique doit être exercé pour évaluer les risques hémorragiques au regard de l'urgence de l'intervention.

Le traitement par LIXIANA® doit être réinstauré après l'intervention chirurgicale ou les autres interventions dès qu'une hémostase adéquate a pu être obtenue, en tenant compte du fait que le délai d'apparition de l'effet thérapeutique anticoagulant de l'edoxaban est de 1 à 2 heures. Si le patient ne peut pas prendre de médicaments par voie orale pendant la période péri-opératoire, envisager l'administration d'un anticoagulant par voie parentérale puis effectuer le relais par LIXIANA® en une seule prise par jour.

ARRÊT TEMPORAIRE DU TRAITEMENT

Les interruptions du traitement doivent être évitées dans la mesure du possible. Cependant, si un arrêt temporaire est inévitable (par exemple avant une intervention chirurgicale, extraction dentaire ou un acte invasif), le traitement par LIXIANA® doit être repris dès que possible.

SURDOSAGE

Un surdosage de LIXIANA® peut entraîner une hémorragie.

Aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets pharmacodynamiques de LIXIANA® n'est disponible.

L'administration rapide de charbon actif peut être envisagée en cas de surdosage de LIXIANA® afin de limiter l'absorption. Cette recommandation est fondée sur le traitement habituel d'un surdosage médicamenteux et sur les données disponibles avec des composés similaires; l'utilisation de charbon actif pour diminuer l'absorption de LIXIANA® n'a pas été étudiée spécifiquement dans le programme clinique de LIXIANA®.

PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES

En cas de survenue de complication à type de saignement, l'administration de la dose suivante de LIXIANA® devra être différée ou le traitement interrompu, en tenant compte de la demi vie de LIXIANA® (10 à 14 heures).

La prise en charge devra être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie.

En cas de saignement, l'instauration des mesures ci dessous devra être envisagée.

- Traitement symptomatique approprié pourra être utilisé si besoin tel que compression mécanique (en cas d'épistaxis sévère par exemple),

hémostase chirurgicale avec contrôle du saignement, remplissage vasculaire et correction hémodynamique, transfusions sanguines (concentrés de globules rouges ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie associée) ou plaquettaires.

- En cas de saignement engageant le pronostic vital ne pouvant pas être contrôlé par les mesures ci dessus, l'administration d'un concentré de 4 facteurs du complexe prothrombinique (CCP) à la dose de 50 UI/kg inverse les effets de LIXIANA® 30 minutes après la fin de la perfusion.

L'hémodialyse ne permet pas une élimination significative de LIXIANA®.

TESTS DE COAGULATION DE ROUTINE

Le traitement par LIXIANA® ne nécessite pas de surveillance clinique de routine de la coagulation. LIXIANA® augmente les valeurs des tests standard de la coagulation tels que l'INR, le temps de Quick (TQ) ou le temps de céphaline activée (TCA) en raison de l'inhibition du facteur Xa. Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont faibles et sujettes à un

degré de variabilité important. Ces tests ne sont donc pas recommandés pour évaluer les effets pharmacodynamiques de LIXIANA®.

Il n'existe pas d'analyses de sang ou de dosages spécifiques pour LIXIANA®.

Commander

Les cartes de surveillance du patient et/ou le guide de prescription sont disponibles par mail via med-info@daiichi-sankyo.be ou par téléphone au numéro 010/48 95 95.

Notification des effets indésirables

Pour la Belgique:

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de LIXIANA® à la division Vigilance de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps). La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – division Vigilance – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528 40 01, ou par email à l'adresse adversedrugreactions@afmps.be.

Pour le Luxembourg:

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de LIXIANA® au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine - Laboratoire de Pharmacologie Clinique et de Toxicologie - Hôpital Central, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, CO 60034, F-54035 Nancy cedex, par fax au numéro +333 8332 3344 ou par email à crpv@chu-nancy.fr ou à la Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi, Villa Louvigny, 2120 Luxembourg, par fax au numéro +352 2479 5615 ou par téléphone au numéro +352 2478 5593.

Les événements indésirables doivent être notifiés à Daiichi Sankyo Belgium S.A. au 010/48 95 95 ou à pharmacovigilance@daiichi-sankyo.be.



DAIICHI SANKYO BELGIUM N.V.-S.A.
Parc Scientifique Fleming
Rue Fond Jean Pâques 5
1348 Louvain-la-Neuve