

## **Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom**

**Apixaban (Eliquis), dabigatranetexilát (Pradaxa), edoxaban (Lixiana/Roteas) a rivaroxaban (Xarelto) sa neodporúčajú pacientom s antifosfolipidovým syndrómom z dôvodu možného zvýšeného rizika rekurencie trombotických udalostí**

Bratislava, 10.05. 2019

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

Spoločnosti Bayer AG, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Boehringer Ingelheim International GmbH a Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG si Vás po dohode s Európskou liekovou agentúrou (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL), dovoľujú informovať o nasledovných skutočnostiach:

### **Súhrn**

- **Užívanie rivaroxabanu v porovnaní s warfarínom u pacientov s anamnézou trombózy, u ktorých bol diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm (AFS), bolo spojené so zvýšeným rizikom rekurentných trombotických udalostí. Iné priame perorálne antikoagulanty (direct acting oral anticoagulants, DOAC) (apixaban, edoxaban a dabigatranetexilát) môžu byť v porovnaní s antagonistami vitamínu K, ako napr. s warfarínom, spojené s podobne zvýšeným rizikom rekurentných trombotických udalostí.**
- **DOAC sa neodporúčajú u pacientov s AFS, najmä u vysokorizikových pacientov (u ktorých boli pozitívne výsledky vo všetkých troch antifosfolipidových testoch – lupus-anticoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I).**
- **Prehodnoťte, či je u pacientov s AFS v súčasnosti liečených DOAC na prevenciu tromboembolických udalostí pokračovanie v liečbe vhodné, najmä u vysokorizikových pacientov a zvažte u nich zmenu liečby na antagonistu vitamínu K.**

### **Základné informácie o bezpečnostnom probléme**

Úroveň dôkazov o zvýšenom riziku rekurentných trombotických udalostí u pacientov s diagnostikovaným AFS sa pre jednotlivé priame perorálne antikoagulanty (DOAC) líši. V súčasnosti nie sú dostupné dostatočné dôkazy, že ktorýkoľvek DOAC zabezpečuje dostatočnú ochranu u pacientov s diagnostikovaným AFS, najmä u pacientov s najvyšším rizikom tromboembolických udalostí. Použitie DOAC sa u týchto pacientov neodporúča.

Rivaroxaban: V randomizovanom otvorenom multicentrickom klinickom skúšaní so zaslepeným hodnotením koncových ukazovateľov sponzorovanom investigátorom (TRAPS, (zaregistrovanom na [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ako #NCT02157272; Blood. 2018 Sep 27; 132(13):1365-1371)) bol rivaroxaban porovnávaný s warfarínom u pacientov s anamnézou trombózy diagnostikovanej s AFS a s vysokým rizikom tromboembolických udalostí (opakovane pozitívne testovaných na všetky 3 antifosfolipidové testy). Skúšanie bolo po zahrnutí 120 pacientov zastavené predčasne v dôsledku nadmerného výskytu tromboembolických udalostí v rivaroxabanovom ramene. Stredná doba sledovania bola 569 dní. 59 pacientov bolo randomizovaných do rivaroxabanového ramena 20 mg (15 mg u pacientov s klírensom kreatinínu <50 ml/min) a 61 do warfarínového ramena (INR

2.0-3.0). Tromboembolické udalosti sa vyskytli u 12 % pacientov randomizovaných na rivaroxaban (4 ischemické cievne mozgové príhody a 3 infarkty myokardu). U pacientov užívajúcich warfarín sa nevyskytli žiadne tromboembolické udalosti. Závažné krvácanie sa vyskytlo u 4 (7 %) pacientov v rivaroxabanovej skupine a u 2 pacientov (2 %) vo warfarínovej skupine.

Apixaban, edoxaban a dabigatranetexilát: Dostupné údaje pre tieto lieky sú obmedzenejšie, keďže pre tieto lieky zatiaľ nie sú ukončené žiadne klinické skúšania u pacientov s AFS. Prebieha skúšanie sponzorované investigátorom zamerané špecificky na pacientov s AFS liečených apixabanom (ASTRO-APS - Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis among Patients with Antiphospholipid Syndrome), ktorého konečné výsledky zatiaľ nie sú dostupné.

### **Ďalšie informácie**

Schválené indikácie u dospelých pre všetky DOAC zahŕňajú liečbu a prevenciu rekurencie venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s dodatočným jedným alebo viacerými rizikovými faktormi. Apixaban, dabigatranetexilát a rivaroxaban sú tiež schválené na prevenciu VTE po elektívnej náhrade kolenného alebo bedrového kĺbu. Rivaroxaban je tiež schválený na pridanie ku kyseline acetylsalicylovej u pacientov s ochorením koronárnych artérií alebo symptomatickým ochorením periférnych artérií vo vysokom riziku ischemických udalostí a na pridanie ku kyseline acetylsalicylovej a klopidogrelu/tiklopidínu po akútnom koronárnom syndróme.

Súhrn charakteristických vlastností lieku pre tieto lieky bude doplnený o nové varovanie týkajúce sa pacientov s AFS.

### **Povinnosť nahlásovania podozrení na nežiaduce účinky**

▼ Rivaroxaban a edoxaban sú predmetom dodatočného monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti.

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním liekov s obsahom apixabanu, dabigatranetexilátu, edoxabanu a rivaroxabanu na národné centrum pre spontánne hlásenia:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv  
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie  
Kvetná ul. 11  
825 08 Bratislava 26  
tel: + 421 2 507 01 206  
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

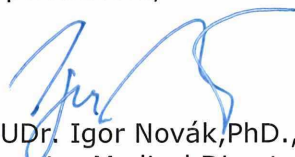
### **Kontaktné údaje spoločností**

Podозrenie na nežiaduce účinky môžete taktiež nahlásiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii príslušného lieku:

<b>Názov lieku</b>	<b>Názov liečiva</b>	<b>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</b>	<b>Zastúpenie</b>
<b>Xarelto</b>	rivaroxaban	Bayer AG	Bayer, spol. s r.o. Twin City, blok A, Karadžičova 2 811 09 Bratislava, Slovenská republika Tel: +421 2 592 13 341 e-mail: igor.novak@bayer.com
<b>Eliquis</b>	apixaban	Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG	Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka Pribinova 25 811 09 Bratislava, Slovenská republika Tel.:+421 2 3355 5500 E-mail: SVK.AEReporting@pfizer.com
<b>Pradaxa</b>	dabigatranetexilát	Boehringer Ingelheim International GmbH	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG organizačná zložka Vajnorská 100/B 831 04 Bratislava, Slovenská republika Tel: +421 2 5810 1211 e-mail: sona.tvrdonova@boehringer-ingelheim.com
<b>Lixiana/ Roteas</b>	edoxaban	Daiichi Sankyo Europe GmbH	Merck Sharp & Dohme, s. r. o. Twin City Center, blok A, Karadžičova 2 811 09 Bratislava, Slovenská republika Tel: +421 2 5828 2010 e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com

Spoločne v mene uvedených držiteľov rozhodnutí o registrácii/zástupcov držiteľov rozhodnutí o registrácii liekov:

S pozdravom,

  
MUDr. Igor Novák, PhD., MPH  
Country Medical Director

Bayer, spol. s r.o.  
Medical Department, Pharmaceuticals  
Twin City, blok A, Karadžičova 2  
811 09 Bratislava, Slovensko  
Tel: +421 2 592 13 341  
e-mail: igor.novak@bayer.com