

# CAVE!

## Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

20. května 2019

### **Apixaban (Eliquis), dabigatran-etexilát (Pradaxa), edoxaban (Lixiana) a rivaroxaban (Xarelto) se nedoporučují u pacientů s antifosfolipidovým syndromem z důvodu možného zvýšeného rizika recidivujících trombotických příhod**

#### **Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,**

držitelé rozhodnutí o registraci výše uvedených léčivých přípravků v souladu s požadavky Evropské lékové agentury (EMA) a ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) by Vás rádi informovali o následujícím:

#### **Souhrn**

- U pacientů s trombotickou příhodou v anamnéze a s diagnostikovaným antifosfolipidovým syndromem (APS) bylo užívání rivaroxabanu ve srovnání s warfarinem spojeno se zvýšeným rizikem recidivujících trombotických příhod. Jiná přímá perorální antikoagulancia (apixaban, edoxaban a dabigatran-etexilát) mohou být spojena s podobně zvýšeným rizikem rekurentních trombotických příhod ve srovnání s antagonistou vitamínu K, jako je warfarin.
- DOAC (přímá perorální antikoagulancia) se nedoporučují u pacientů s APS, zejména u vysoce rizikových pacientů (pozitivní výsledky testů na všechny tři antifosfolipidové protilátky - lupus antikoagulant, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti  $\beta 2$  glykoproteinu I).
- Je potřeba zhodnotit, zda je pokračující léčba vhodná u pacientů s APS, kteří v současnosti dostávají DOAC pro prevenci tromboembolických příhod, zejména u vysoce rizikových pacientů, a zvážit přechod na antagonistu vitamínu K.

#### **Zdůvodnění obav souvisejících s bezpečností**

Síla důkazů pro zvýšené riziko recidivujících trombotických příhod u pacientů s diagnózou APS se liší u jednotlivých přímých perorálních antikoagulancií (DOAC). V současné době není dostatek důkazů o tom, že by jakýkoliv DOAC poskytoval dostatečnou ochranu u pacientů s prokázaným APS, zejména u pacientů s nejvyšším rizikem tromboembolických příhod. Použití DOAC u těchto pacientů se nedoporučuje.

Rivaroxaban: V investigátorem sponzorované randomizované otevřené multicentrické studii - TRAPS (registrovaná na [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) pod číslem: NCT02157272; Blood. 27. září 2018; 132 (13): 1365-1371) se zaslepeným hodnocením endpointu byl rivaroxaban srovnáván s warfarinem u pacientů s trombózou v anamnéze, diagnostikovaným APS a s vysokým rizikem tromboembolických příhod (dlouhodobě testovaných pozitivně na všechny 3 antifosfolipidové protilátky). Studie byla předčasně

ukončena po zařazení 120 pacientů z důvodu nadměrného výskytu tromboembolických příhod v rameni s rivaroxabanem. Průměrná doba sledování byla 569 dní, 59 pacientů bylo randomizováno k užívání dávky 20 mg rivaroxabanu (15 mg u pacientů s clearance kreatininu <50 ml/min) a 61 pacientů bylo randomizováno k užívání warfarinu (INR 2,0-3,0). U 12 % pacientů randomizovaných do ramene s rivaroxabanem došlo k tromboembolické příhodě (4 ischemické cévní mozkové příhody a 3 infarkty myokardu). U pacientů randomizovaných do ramene s warfarinem nebyly hlášeny žádné tromboembolické příhody.

Závažné krvácení se vyskytlo u 4 pacientů (7 %) v rameni s rivaroxabanem a u 2 pacientů (3 %) v rameni s warfarinem.

Apixaban, edoxaban a dabigatran-etexilát: O těchto přípravcích jsou dostupné pouze omezené údaje, protože u nich nebyly dokončeny klinické studie zahrnující pacienty s APS. V současné době probíhá investigátorem sponzorovaná studie, která byla speciálně navržena pro studium pacientů s APS léčených apixabanem (ASTRO - APS - Apixaban pro sekundární prevenci trombózy u pacientů s antifosfolipidovým syndromem), ze které dosud nejsou k dispozici konečné výsledky.

### **Doplňující informace**

Schválené indikace pro dospělé pacienty u všech DOAC zahrnují léčbu a prevenci recidivujícího žilního tromboembolismu (VTE) a prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní s dalšími rizikovými faktory. Apixaban, dabigatran-etexilát a rivaroxaban jsou také schváleny pro prevenci VTE u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Rivaroxaban podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční nebo symptomatické onemocnění periferních tepen. Rivaroxaban podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin je rovněž indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů.

Souhrn údajů o přípravku (SPC) a příbalová informace o přípravku (PIL) pro zmíněné léčivé přípravky budou aktualizovány v souvislosti s varováním u pacientů s APS.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

*Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.*

*Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na:*

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

*Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).*

*Prosíme, do hlášení uvádějte přesný obchodní název léčivého přípravku a číslo šarže.*

▼ *Rivaroxaban a edoxaban podléhají dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 Souhrnu údajů o přípravku.*

#### **Seznam dotčených léčivých přípravků\***

<b>Léčivá látka</b>	<b>Název léčivého přípravku</b> (síla, forma pokud není uvedeno jako součást názvu)	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>
apixaban	Eliquis (2,5MG,TBL FLM) Eliquis (5MG,TBL FLM)	Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Dublin, Irsko
dabigatran-etexilát	Pradaxa (75MG, CPS DUR) Pradaxa (110MG, CPS DUR) Pradaxa (150MG, CPS DUR)	Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo
edoxaban	Lixiana (15MG, TBL FLM) Lixiana (30MG, TBL FLM) Lixiana (60MG, TBL FLM)	Daiichi Sankyo Europe GmbH, Mnichov, Německo
rivaroxaban	Xarelto (2,5MG,TBL FLM) Xarelto (10MG,TBL FLM) Xarelto (15MG,TBL FLM) Xarelto (20MG,TBL FLM)	Bayer AG, Leverkusen, Německo

\* Seznam je řazen abecedně

#### **Kontakt na držitele rozhodnutí o registraci nebo místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci**

Máte-li nějaké otázky nebo požadujete-li další informace, použijte prosím kontaktní údaje jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci nebo jejich místních zástupců, které jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v databázi léků (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>). Sekce kontakty se zobrazí po vyhledání a následném kliknutí na název příslušného léčivého přípravku.

Děkujeme za spolupráci.

S pozdravem,

držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků.