

Warszawa, dn. 10.05.2019

Wpłynęło dn. 2019-05-22  
L. dz. 1019/17/2019  
Podpis JM

## Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

**Nie zaleca się stosowania apiksabanu (Eliquis), eteksylanu dabigatranu (Pradaxa), edoksabanu (Lixiana/Roteas), rywaroksabanu (Xarelto) u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym (APS) z powodu możliwego zwiększonego ryzyka nawrotów zdarzeń zakrzepowych.**

Szanowni Państwo,

Firmy Bayer AG, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Boehringer Ingelheim International GmbH, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG w porozumieniu z Europejską Agencją Leków oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pragną przekazać następujące informacje:

### **Podsumowanie**

- **U pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym (*ang. antiphospholipid syndrome, APS*) z rozpoznaną w przeszłości zakrzepicą stosowanie rywaroksabanu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotów zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z warfaryną. Stosowanie innych doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim (DOAC) (apiksabanu, edoksabanu i eteksylanu dabigatranu) może być związane z podobnie podwyższonym ryzykiem nawrotów zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z antagonistami witaminy K, takimi jak warfaryna.**
- **Nie zaleca się stosowania leków DOAC u pacjentów z APS, w szczególności u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (z dodatnimi wynikami wszystkich trzech testów w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych – antykoagulantu toczniowego, przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał przeciwko glikoproteinie beta-2 typu I).**
- **W przypadku pacjentów z APS, którzy obecnie otrzymują DOAC w celu zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym, a w szczególności pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, należy ocenić, czy dalsze leczenie jest właściwe oraz rozważyć przejście na antagonistę witaminy K.**

### **Ogólne informacje dotyczące bezpieczeństwa**

Poziom dowodów na zwiększone ryzyko nawrotów zdarzeń zakrzepowych u pacjentów, u których rozpoznano APS, różni się w zależności od dostępnych na rynku bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych (DOAC). Obecnie nie ma dostatecznych dowodów na to, że którykolwiek lek z grupy DOAC zapewnia wystarczającą ochronę u pacjentów z utrwalonym APS, dotyczy to w szczególności osób z grupy najwyższego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Nie zaleca się stosowania DOAC u takich pacjentów.

Rywaroksaban: W sponsorowanym przez badaczy randomizowanym, wielośrodowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (TRAPS, badanie zarejestrowane w bazie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) pod numerem #NCT02157272; Blood. 27 września 2018;132(13):1365-1371) z zaślepioną oceną punktów końcowych porównano rywaroksan z warfaryną u pacjentów z zakrzepicą

w wywiadzie, u których rozpoznano APS i u których stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (utrzymujące się dodatnie wyniki wszystkich 3 testów w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych). Badanie to przerwano przedterminowo po zakwalifikowaniu 120 pacjentów z powodu nadmiernej częstości występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych w grupie pacjentów otrzymujących rywaroksaban. Średni czas trwania obserwacji wynosił 569 dni. 59 pacjentów zrandomizowano do grupy rywaroksabanu w dawce 20 mg (15 mg u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min), a 61 – do grupy warfaryny (INR 2,0–3,0). Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12% pacjentów zrandomizowanych do grupy rywaroksabanu (4 udary niedokrwienne i 3 zawały mięśnia sercowego). Nie odnotowano incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów zrandomizowanych do grupy warfaryny. Poważne krwawienie wystąpiło u 4 pacjentów (7%) z grupy rywaroksabanu oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy warfaryny.

Apiksaban, edoksaban i eteksylan dabigatranu: Dostępne dane dotyczące tych produktów są bardziej ograniczone, ponieważ nie ma zakończonych badań klinicznych tych produktów z udziałem pacjentów z APS. Obecnie trwa specjalnie zaprojektowane badanie sponsorowane przez badaczy, mające na celu ocenę pacjentów z APS otrzymujących apiksaban (ASTRO-APS – Apiksaban w profilaktyce wtórnej zakrzepicy u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym), jednak jego ostateczne wyniki nie są jeszcze dostępne.

#### **Dodatkowe informacje**

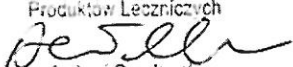
Zatwierdzone wskazania dla osób dorosłych dotyczące wszystkich leków DOAC obejmują leczenie i profilaktykę żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których występuje jeden lub więcej dodatkowych czynników ryzyka. Apiksaban, eteksylan dabigatranu i rywaroksaban są również wskazane do zapobiegania ŻChZZ u pacjentów poddawanych operacji alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. Rywaroksaban jest także zatwierdzony do stosowania w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym (aspiryną) u pacjentów z chorobą wieńcową lub objawową chorobą tętnic obwodowych o wysokim ryzyku zdarzeń niedokrwiennych, a także w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym bądź kwasem acetylosalicylowym oraz kłopidogrelem lub tiklopidyną po epizodzie ostrego zespołu wieńcowego.

Druki informacyjne dotyczące tych produktów zostaną uaktualnione w celu uwzględnienia nowego ostrzeżenia dotyczącego pacjentów z APS.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

▼ Rywaroksaban i edoksaban będą dodatkowo monitorowane. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie stosowania.

Wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych należy zgłaszać zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 492 13 09, faks: +48 22 492 13 09, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl) formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie internetowej: <http://www.urpl.gov.pl> lub bezpośrednio do podmiotów odpowiedzialnych wymienionych w Załączniku.

z upoważnienia Prezesa  
DYREKTOR  
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań  
Produktów Leczniczych  
  
Andrzej Czesławski

## Załącznik

### Dane kontaktowe podmiotów odpowiedzialnych

Podejrzenie wystąpienia działań niepożądanych można również zgłaszać przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego, korzystając z poniższych danych. W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt:

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu leczniczego	Dane kontaktowe
Bayer AG	Xarelto (rywaroksaban)	Bayer Sp. zo.o. Al. Jerozolimskie 158 02-326 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> tel.: +48 22 572 39 76 e-mail: dsiciomspoland@bayer.com
Boehringer Ingelheim International GmbH	Pradaxa (eteksylan dabigatranu)	Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. ul. F. Klimczaka 1 02-797 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> tel.: + 48 22 699 06 99 e-mail: PV_local_Poland@boehringer-ingelheim.com
Daiichi Sankyo Europe GmbH	Lixiana (edoksaban)	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: msdpolska@merck.com tel.: + 48 22 549 51 00 faks: +48 22 478 43 98
Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG	Eliquis (apiksaban)	Pfizer Polska Sp. z o.o. ul. Żwirki i Wigury 16B 02-092 Warszawa Dział Informacji Medycznej e-mail: medical.info.pl@pfizer.com tel.: +48 22 335 61 00 <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> Dział Monitorowania Bezpieczeństwa Leków e-mail: POL.AEReporting@pfizer.com tel.: +48 22 335 63 26 faks: : 00800112-4454 (nr bezpłatny)

*Komunikat został opracowany we współpracy URPLWMiPB z przedstawicielami ww. podmiotów odpowiedzialnych i dotyczy wymienionych produktów leczniczych z grupy doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim (DOAC).*

