

20. svibnja 2019.

**Pismo zdravstvenim radnicima o mogućem povećanom riziku od ponavljajućih trombotskih događaja u bolesnika s antifosfolipidnim sindromom na terapiji direktnim oralnim antikoagulansom (engl. *direct oral anticoagulants*, DOAC)**

Poštovani,

U suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), Bayer AG, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Boehringer Ingelheim International GmbH te Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, žele Vas informirati o sljedećem:

***Sažetak***

- U bolesnika s dijagnosticiranim antifosfolipidnim sindromom (AFS) koji imaju trombozu u anamnezi, primjena rivaroksabana povezana je s povećanim rizikom od ponavljajućih trombotskih događaja, u usporedbi s varfarinom. Drugi DOAC-i (apiksaban, edoksaban i dabigatraneteksilat) mogu biti povezani sa slično povećanim rizikom od ponavljajućih trombotskih događaja, u usporedbi s antagonistima vitamina K, kao što je varfarin.
- DOAC-i se ne preporučuju bolesnicima s AFS-om, osobito visokorizičnim bolesnicima pozitivnim na sva tri antifosfolipidna testa – lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta 2 glikoprotein I antitijela.
- Provjerite je li nastavak liječenja DOAC-ima za prevenciju tromboembolijskih događaja prikladan za bolesnike s AFS, osobito one visokorizične, te razmotrite prijelaz na terapiju antagonistima vitamina K.

***Dodatne informacije***

Razina dokaza za povećan rizik od ponavljajućih trombotskih događaja u bolesnika s dijagnosticiranim AFS-om razlikuje se između DOAC-a stavljenih u promet. Trenutno nema dovoljno dokaza da bilo koji od DOAC-a pruža dovoljnu zaštitu u bolesnika s ustanovljenim AFS-om, osobito u bolesnika s visokim rizikom od razvoja tromboembolijskih događaja. Primjena DOAC-a se u tih bolesnika ne preporučuje.

*Rivaroksaban:* U randomiziranom, otvorenom multicentričnom kliničkom ispitivanju sponzoriranom od strane ispitivača (TRAPS, registriran na [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) as #NCT02157272; Blood. 2018 Sep 27;132(13):1365-1371) s maskiranim određivanjem ishoda, rivaroksaban se uspoređivao s varfarinom u bolesnika s trombozom u povijesti bolesti, s dijagnosticiranim AFS-om i s visokim rizikom od tromboembolijskih događaja (kontinuirano pozitivni na sva tri antifosfolipidna testa). Ispitivanje je završeno ranije, nakon uključivanja 120 bolesnika, zbog velikog broja tromboembolijskih događaja u bolesnika koji su primali rivaroksaban. Srednje vrijeme praćenja bilo je 569 dana. 59 bolesnika bilo je randomizirano na rivaroksaban 20 mg (15 mg za bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min), a 61 bolesnik na varfarin (INR 2,0 – 3,0). Tromboembolijski događaji javili su se u 12% bolesnika randomiziranih na rivaroksaban (4 ishemijska moždana udara i 3 infarkta miokarda). U bolesnika

randomiziranih na varfarin nisu zabilježeni tromboembolijski događaji. Velika krvarenja javila su se u 4 bolesnika (7%) u skupini na rivaroksabanu te u 2 bolesnika (3%) u skupini na varfarinu.

*Apiksaban, edoksaban i dabigatran eteksilat*: dostupni podaci za ove lijekove su ograničeni, budući da nema završenih kliničkih ispitivanja s ovim lijekovima u bolesnika s AFS-om. U tijeku je ispitivanje sponzorirano od strane ispitivača posebno dizajnirano za istraživanje bolesnika s AFS-om na apiksabanu (ASTRO-APS – engl. *Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis among Patients with Antiphospholipid Syndrome*), za kojeg završni rezultati još nisu dostupni.

#### Dodatno

Odobrene indikacije u odraslih bolesnika za sve DOAC-e uključuju liječenje i prevenciju venske tromboembolije i prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya i dodatnim faktorima rizika. Apiksaban, dabigatran eteksilat i rivaroksaban su također odobreni za prevenciju VTE u bolesnika koji se podvrgavaju kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena. Rivaroksaban je također odobren, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK), u bolesnika koji imaju bolest koronarnih arterija ili simptomatsku bolest perifernih arterija s visokim rizikom od ishemijskih događaja te u kombinaciji s ASK-om ili s ASK-om uz dodatak klopidogrela ili tiklodipina, nakon akutnog koronarnog sindroma.

Informacije o lijeku za ove lijekove bit će revidirane kako bi se uključila nova upozorenja o bolesnicima s AFS-om.






#### ***Poziv na prijavljivanje nuspojava***

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „*Dodatni komentari*“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem boduju se od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore jednako kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

▼ Lijekovi navedeni pod ovim simbolom (niže) su pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ove lijekove.

**Kontakt podaci nositelja odobrenja**

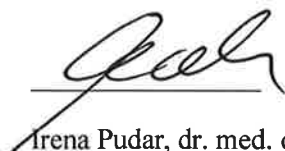
Nositelj odobrenja/predstavnik nositelja odobrenja u RH	Naziv lijeka	E-mail	Telefon/fax
<p>Bayer AG, Njemačka/Bayer d.o.o., Hrvatska</p> 	<p>▼ Xarelto 2,5 mg filmom obložene tablete (rivaroksaban)</p> <p>▼ Xarelto 10 mg filmom obložene tablete (rivaroksaban)</p> <p>▼ Xarelto 15 mg filmom obložene tablete (rivaroksaban)</p> <p>▼ Xarelto 20 mg filmom obložene tablete (rivaroksaban)</p>	<p>pv.croatia@bayer.com</p>	<p>Tel: 01/6599 900 Fax: 01/6599 952</p>
<p>Boehringer Ingelheim International GmbH /Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.</p> 	<p>Pradaxa 75 mg tvrde kapsule (dabigatraneteksilat)</p> <p>Pradaxa 110 mg tvrde kapsule (dabigatraneteksilat)</p> <p>Pradaxa 150 mg tvrde kapsule (dabigatraneteksilat)</p>	<p>PV_local_Croatia@boehringer-ingelheim.com</p>	<p>Tel: 012444 600 Fax: 012444 638</p>
<p>Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG / Pfizer Croatia d.o.o.</p>  	<p>Eliquis 2,5 mg filmom obložene tablete (apiksaban)</p> <p>Eliquis 5 mg filmom obložene tablete (apiksaban)</p>	<p><u>HRV.AEReporting@pfizer.com</u></p>	<p>Tel: 01/3908 777; Fax: 0800-9601</p>
<p>Daiichi Sankyo Europe GmbH/ Medis Adria d.o.o.</p> 	<p>▼ Lixiana 15 mg filmom obložene tablete (edoksaban)</p>	<p>martina.kaic@medisadria.hr</p>	<p>Tel: 012303448 Fax: 012303447</p>

S poštovanjem,



Ana-Marija Lukenda, dr. med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Bayer d.o.o.



Irena Pudar, dr. med. dent.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.



Julija Bačić, mr. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Pfizer Croatia d.o.o.



Martina Kaić

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Daiichi Sankyo Europe GmbH