

## Comunicación dirigida a profesionales sanitarios

### **Apixaban (Eliquis), dabigatran etexilato (Pradaxa), edoxaban (▼Lixiana) y rivaroxaban (▼Xarelto): no se recomienda su administración en pacientes con síndrome antifosfolípido debido al posible aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos recurrentes**

Mayo 2019

Estimado profesional sanitario:

Bayer Hispania, S.L., Daiichi Sankyo España, S.A., Boehringer Ingelheim España, S.A. y Bristol-Myers Squibb, S.A. (en representación de la Alianza BMS/Pfizer en España) de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desean comunicarle la siguiente información:

#### **Resumen**

- **En pacientes con antecedentes de trombosis diagnosticados de síndrome antifosfolípido (SAF), el uso de rivaroxaban se ha asociado con un mayor riesgo de acontecimientos trombóticos recurrentes, en comparación con warfarina. Otros anticoagulantes orales directos (ACOD) (apixaban, edoxaban y dabigatran etexilato) podrían estar también asociados con dicho riesgo.**
- **No se recomienda la administración de ACOD en pacientes con antecedentes de trombosis y diagnosticados de SAF, particularmente si se trata de pacientes de alto riesgo (aquellos que presentan un test positivo en las tres pruebas de antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I).**
- **En los pacientes con SAF (y muy en particular si son de alto riesgo) que estén tomando un ACOD para la prevención de acontecimientos tromboembólicos, deberá evaluarse la conveniencia de continuar con el tratamiento y considerar la posibilidad de cambiar a un antagonista de la vitamina K.**

#### **Antecedentes acerca del problema de seguridad**

El nivel de evidencia del aumento de riesgo de acontecimientos trombóticos recurrentes en pacientes diagnosticados con SAF difiere entre los distintos ACOD comercializados. Actualmente, no hay evidencia suficiente de que ningún ACOD ofrezca suficiente protección en pacientes con SAF establecido, en particular en aquellos con mayor riesgo de aparición de acontecimientos tromboembólicos. No se recomienda por tanto el uso de ACOD en estos pacientes.

Rivaroxaban: en un estudio de investigación independiente, multicéntrico, aleatorizado y abierto, con validación ciega de acontecimientos (TRAPS, (registrado en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) con nº NCT02157272; Blood. 2018 Sep 27;132(13):1365-1371), se comparó rivaroxaban con warfarina en pacientes con antecedentes de trombosis, diagnosticados de SAF y con alto riesgo de acontecimientos tromboembólicos (prueba positiva persistente para los tres tests de antifosfolípidos).

Este estudio se interrumpió prematuramente después del reclutamiento de 120 pacientes debido a un exceso de acontecimientos tromboembólicos entre los pacientes del grupo tratado con rivaroxaban. La media de seguimiento fue de 569 días. Se aleatorizaron 59 pacientes a rivaroxaban 20 mg (15 mg para los pacientes que presentaban aclaramientos de creatinina <50 ml/min) y 61 a warfarina (INR 2,0-3,0).

Se produjeron acontecimientos tromboembólicos en el 12% de los pacientes aleatorizados a rivaroxaban (4 ictus isquémicos y 3 infartos de miocardio). No se notificaron acontecimientos tromboembólicos en los pacientes pertenecientes al grupo de warfarina. Se produjo hemorragia mayor en 4 pacientes (7%) del grupo de rivaroxaban y en 2 pacientes (3%) del grupo de warfarina.

Apixaban, edoxaban y dabigatran etexilato: los datos disponibles para estos medicamentos son más limitados, ya que no se han completado ensayos clínicos para estos medicamentos en pacientes con SAF. Existe un estudio de investigación independiente en marcha, específicamente diseñado para estudiar a pacientes con SAF en tratamiento con apixaban (ASTRO-APS - *Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis among Patients with Antiphospholipid Syndrome*) del cual aún no hay resultados finales disponibles.

### **Información adicional**

Las indicaciones autorizadas en adultos para todos los ACOD incluyen el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la prevención de las recurrencias de la TVP, y la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo. Apixaban, dabigatran etexilato y rivaroxaban están autorizados también para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Rivaroxaban (en su dosis de 2,5 mg, no comercializada en España) está autorizado también, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), en pacientes con enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica sintomática, con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos, y, administrado en combinación con AAS solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, tras un síndrome coronario agudo.

Se actualizará la información de producto de estos medicamentos para incluir una nueva advertencia sobre los pacientes con SAF.

### ***Notificación de sospechas de reacciones adversas***

▼ Rivaroxaban y edoxaban están sujetos a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas asociadas a los medicamentos tras su autorización. Ello permite realizar una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del producto.

Puede notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla ([http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf)) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente, puede notificarlas a la Unidad de Farmacovigilancia del representante local correspondiente, a través de los datos de contacto indicados en el Anexo I de esta comunicación.

### ***Datos de contacto de las compañías***

En caso de duda o de requerir información adicional sobre el contenido de esta comunicación puede ponerse en contacto con el representante local correspondiente a través de los datos de contacto incluidos en el Anexo I de esta comunicación.

## ANEXO I: DATOS DE CONTACTO DE LAS COMPAÑÍAS

<p><b>Bayer Hispania S.L.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Xarelto 10 mg comprimidos recubiertos con película</li><li>- Xarelto 15 mg comprimidos recubiertos con película</li><li>- Xarelto 20 mg comprimidos recubiertos con película</li></ul>	<p><b>Dra. Gemma Mendoza Aran</b> Responsable de Farmacovigilancia</p> <p>Telf: 93 495 6748 email: <a href="mailto:drugsafetyspain@bayer.com">drugsafetyspain@bayer.com</a></p>
<p><b>Daiichi Sankyo España, S.A.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Lixiana 15 mg comprimidos recubiertos con película</li><li>- Lixiana 30 mg comprimidos recubiertos con película</li><li>- Lixiana 60 mg comprimidos recubiertos con película</li></ul>	<p><b>Agnès Colomé Barberà</b> Responsable de Farmacovigilancia</p> <p>Telf: 91 539 99 11 Email: <a href="mailto:farmacovigilancia@daiichi-sankyo.es">farmacovigilancia@daiichi-sankyo.es</a></p>
<p><b>Boehringer Ingelheim España S.A.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Pradaxa 75 mg cápsulas duras</li><li>- Pradaxa 110 mg cápsulas duras</li><li>- Pradaxa 150 mg cápsulas duras</li></ul>	<p><b>M<sup>a</sup> Luz Rodríguez Sanz</b> Responsable de Farmacovigilancia</p> <p>Telf: 93 404 51 00 email: <a href="mailto:pv_local_spain@boehringer-ingelheim.com">pv_local_spain@boehringer-ingelheim.com</a></p>
<p><b>Bristol-Myers Squibb, S.A.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película</li><li>- Eliquis 5 mg comprimidos recubiertos con película</li></ul>	<p><b>Dra. Gloria Ferrón</b> Responsable de Farmacovigilancia</p> <p>Telf: 900 150 160 email: <a href="mailto:informacion.medica@bms.com">informacion.medica@bms.com</a></p>