

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA**

**CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

**20 maggio 2019**

**Apixaban (Eliquis), dabigatran etexilato (Pradaxa), edoxaban (Lixiana/Roteas) e rivaroxaban (Xarelto) non sono raccomandati nei pazienti con sindrome antifosfolipidica a causa del possibile aumento del rischio di eventi trombotici ricorrenti.**

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

Bayer AG, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Boehringer Ingelheim International GmbH, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desiderano informarLa di quanto segue:

**Riassunto**

- **Nei pazienti con una storia di trombosi accertata con sindrome antifosfolipidica (APS), l'uso di rivaroxaban è stato associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici ricorrenti rispetto al warfarin. Altri DOAC (*Anticoagulanti Orali ad azione diretta* apixaban, edoxaban e dabigatran etexilato) potrebbero essere associati ad un analogo aumento del rischio di eventi trombotici ricorrenti, rispetto ad un antagonista della vitamina K come il warfarin.**
- **I DOAC non sono raccomandati nei pazienti con APS, in particolare nei pazienti ad alto rischio (quelli che risultano positivi a tutti e tre i test per la determinazione degli anticorpi antifosfolipidi: lupus anticoagulante, anticorpi anti-cardiolipina e anticorpi anti-beta 2 glicoproteina I).**
- **Valuti se sia appropriato continuare il trattamento nei pazienti con APS che attualmente ricevono un DOAC per prevenire eventi tromboembolici, in particolare nei pazienti ad alto rischio, e consideri il passaggio a un antagonista della vitamina K.**

***Dati disponibili sulla sicurezza***

Il livello di evidenza dell'aumento del rischio di eventi trombotici ricorrenti in pazienti con diagnosi di APS differisce tra gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) attualmente in commercio. Ad oggi, non vi sono prove sufficienti che un DOAC offra una protezione adeguata nei pazienti con APS conclamata, in particolare in quelli a più alto rischio di eventi tromboembolici. L'uso di DOAC in questi pazienti non è raccomandato.

Rivaroxaban: in uno studio multicentrico, sponsorizzato, randomizzato, in aperto (TRAPS, (registrato su [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) come #NCT02157272; Blood. 2018 Sep 27;132 (13):1365-1371)) con aggiudicazione in cieco dell'endpoint, rivaroxaban è stato confrontato con warfarin in pazienti con una storia di trombosi, con diagnosi di APS e ad alto rischio di eventi tromboembolici (risultati persistentemente positivi per tutti e 3 i test antifosfolipidi). Lo studio è stato interrotto prematuramente dopo l'arruolamento di 120 pazienti a causa di un eccesso di eventi tromboembolici tra i pazienti nel braccio rivaroxaban. Il follow-up medio è stato di 569 giorni. 59 pazienti sono stati randomizzati a rivaroxaban 20 mg (15 mg per pazienti con clearance della creatinina <50 ml/min) e 61 a warfarin (INR 2.0-3.0). Eventi tromboembolici si sono verificati nel 12% dei pazienti randomizzati a rivaroxaban (4 ictus ischemici e 3 infarti miocardici). Nessun evento tromboembolico è stato riportato in pazienti randomizzati a warfarin. Sanguinamenti maggiori si sono verificati in 4 pazienti (7%) del gruppo rivaroxaban e in 2 pazienti (3%) del gruppo warfarin.

Apixaban, edoxaban e dabigatran etexilato: i dati disponibili per questi prodotti sono più limitati, in quanto non ci sono studi clinici completati per questi prodotti nei pazienti con APS. È in corso uno studio indipendente (Investigator Sponsored Research Study), specificamente disegnato per valutare il trattamento con apixaban in pazienti con APS (ASTRO-APS - Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis among Patients with Antiphospholipid Syndrome), i cui risultati finali non sono ancora disponibili.

#### **Ulteriori informazioni**

Le indicazioni approvate negli adulti per tutti i DOAC comprendono il trattamento e la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) e la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare con fattori di rischio aggiuntivi. Apixaban, dabigatran etexilato e rivaroxaban sono anche approvati per la prevenzione del TEV in concomitanza con interventi di sostituzione dell'anca o del ginocchio. Rivaroxaban è anche approvato, in associazione con l'acido acetilsalicilico (aspirina), in pazienti con malattia coronarica o malattia sintomatica delle arterie periferiche ad alto rischio di eventi ischemici, e in associazione con acido acetilsalicilico o acido acetilsalicilico più clopidogrel o ticlopidina, dopo un evento di sindrome coronarica acuta.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo per questi farmaci saranno aggiornati per includere una nuova avvertenza riguardante i pazienti con APS.

#### **Invito alla segnalazione**

Rivaroxaban ed edoxaban sono soggetti a monitoraggio addizionale ▼. Ciò permetterà una rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso, oppure direttamente online sul sito [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it) seguendo la procedura guidata. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.