

# WICHTIGE MITTEILUNG ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Im Juli 2019

**Apixaban (Eliquis), Dabigatranetexilat (Pradaxa), Edoxaban (Lixiana) und Rivaroxaban (Xarelto, Xarelto vascular): Die Anwendung wird bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für rezidivierende thrombotische Ereignisse nicht empfohlen.**

Die Bayer (Schweiz) AG, Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH, Bristol-Myers Squibb/Pfizer und Daiichi Sankyo (Schweiz) AG möchten Sie in Abstimmung mit Swissmedic über Folgendes informieren:

## Zusammenfassung

- **Ergebnissen einer multizentrischen Studie zufolge war bei Patienten mit einer Thrombose in der Vorgeschichte, bei denen ein Antiphospholipid-Syndrom (APS) diagnostiziert wurde, die Anwendung von Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin mit einem erhöhten Risiko für rezidivierende thrombotische Ereignisse assoziiert. Andere DOAKs (Apixaban, Edoxaban und Dabigatranetexilat) sind möglicherweise ebenfalls im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten, wie Warfarin oder Phenprocoumon, mit einem erhöhten Risiko für rezidivierende Thrombosen assoziiert.**
- **Die Anwendung von DOAKs wird bei Patienten mit APS nicht empfohlen, besonders bei Hoch-Risiko-Patienten (Patienten, die in allen drei Antiphospholipid-Tests positiv getestet wurden – Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper).**
- **Überprüfen Sie, ob bei Patienten mit APS, die zurzeit mit DOAKs zur Prävention thromboembolischer Ereignisse behandelt werden, eine Fortsetzung der Behandlung angemessen ist und erwägen Sie eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten. Dies gilt insbesondere für Hoch-Risiko-Patienten.**

## Hintergrundinformation

Der Evidenzgrad für ein erhöhtes Risiko rezidivierender thrombotischer Ereignisse bei Patienten mit APS ist für die im Markt befindlichen direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) unterschiedlich. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine ausreichende Evidenz dafür, dass eines der DOAKs bei Patienten mit nachgewiesenem APS einen ausreichenden Schutz bietet. Dies gilt insbesondere für Patienten mit dem höchsten Risiko für thromboembolische Ereignisse. Die Anwendung von DOAKs bei diesen Patienten wird nicht empfohlen.

Rivaroxaban: In einer Investigator-gesponserten, randomisierten, offenen, multizentrischen Studie (TRAPS, registriert auf [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) als #NCT02157272; Blood. 2018 Sep 27;132(13):1365-1371) mit verblindeter Endpunkt-Adjudizierung wurde Rivaroxaban bei Patienten mit einer Thrombose in der Vorgeschichte, bei denen eine APS-Diagnose mit hohem Risiko für thromboembolische Ereignisse (konstant positiv getestet in allen drei Antiphospholipid-Tests) gestellt wurde, mit Warfarin verglichen. Die Studie wurde nach Einschluss von 120 Patienten aufgrund einer erhöhten Rate thromboembolischer Ereignisse bei Patienten im Rivaroxaban-Arm vorzeitig abgebrochen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 569 Tage. 59 Patienten wurden auf Rivaroxaban 20 mg randomisiert (15 mg für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) und 61 Patienten auf Warfarin (INR 2,0-3,0). Bei 12% der Patienten in der Rivaroxabangruppe traten thromboembolische Ereignisse auf (4 ischämische Schlaganfälle und 3 Myokardinfarkte). Bei den Patienten der Warfaringruppe traten keine thromboembolischen

Ereignisse auf. Schwere Blutungen traten bei 4 Patienten (7%) der Rivaroxabangruppe und 2 Patienten (3%) der Warfaringruppe auf.

Apixaban, Edoxaban und Dabigatranetexilat: Für diese Arzneimittel sind weniger Daten verfügbar, da es keine abgeschlossenen klinischen Studien mit diesen Arzneimitteln bei Patienten mit APS gibt. Derzeit wird eine Investigator-gesponserte Studie durchgeführt, die speziell zur Untersuchung von Patienten mit APS unter Behandlung mit Apixaban konzipiert wurde (ASTRO-APS – Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis among Patients with Antiphospholipid Syndrome). Die Ergebnisse dieser Studie sind noch nicht verfügbar.

### Weitere Informationen

Die für Erwachsene zugelassenen Indikationen aller DOAKs umfassen die Behandlung und Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) und die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und zusätzlichen Risikofaktoren. Apixaban und Rivaroxaban sind darüber hinaus zugelassen zur VTE-Prophylaxe nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Rivaroxaban ist – in Kombination mit Acetylsalicylsäure – auch zugelassen zur Prävention schwerwiegender atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder manifester peripherer arterieller Gefässerkrankung und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse.

Die Produktinformationen dieser Arzneimittel werden jeweils um einen neuen Warnhinweis für Patienten mit APS ergänzt. Die aktualisierte Arzneimittelinformation wird unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) publiziert.

### Kontaktangaben

Sollten Sie Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an die lokalen Vertreter der Zulassungsinhaber

<b>Wirkstoff</b>	Rivaroxaban (Xarelto)	Dabigatranetexilat (Pradaxa)	Apixaban (Eliquis)	Edoxaban (Lixiana)
<b>Lokaler Vertreter</b>	Bayer (Schweiz) AG	Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH	Bristol-Myers Squibb SA	Daiichi Sankyo (Schweiz) AG
<b>Adresse</b>	Grubenstr. 6 8045 Zürich	Hochbergerstr. 60B 4057 Basel	Hinterbergstr. 16 6312 Steinhausen	Gewerbestr. 16 8800 Thalwil
<b>Telefonnummer</b>	044 465 8380	061 295 2525	041 767 7200	043 433 3300
<b>e-Mail-Adresse</b>	medinfo@bayer.com	Info.bas@boehringer-ingelheim.com	Safety_Switzerland@bms.com	medinfo@daiichi-sankyo.ch

### Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (EIViS) zu verwenden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) zu finden.

Freundliche Grüsse

**Bayer (Schweiz) AG**

**Boehringer  
Ingelheim  
(Schweiz) GmbH**

**Bristol-Myers  
Squibb SA**

**Daiichi Sankyo  
(Schweiz) AG**