

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTĂȚE  
 SERVICIUL MEDICAL  
 Nr. 15319  
 Ziua 13 Luna 05 Anul 2019

FEELV 1388 / 14.05.2019



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
 Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
 Tel: +4021-317-11-15  
 Fax: +4021-316.34.97  
 www.anm.ro

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
 AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI  
 ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE  
 Nr. 5859/9  
 Ziua 10 Luna 05 Anul 2019  
 CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTĂȚE  
 CABINET PREȘEDINTE  
 Nr. P3902  
 Ziua 10 Luna 05 Anul 2019

Către,

**CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTĂȚE**

**Doamnei Președinte Adriana COTEL**

Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) și deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru anticoagulantele orale directe (apixaban, edoxaban, rivaroxaban și dabigatran etexilat), cu scopul de a informa profesioniștii din domeniul sănătății în legătură cu recomandarea de a nu se administra anticoagulante orale directe (DOAC) la pacienții cu sindrom antifosfolipidic din cauza unui posibil risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice recurente.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt astfel informați cu privire la acest aspect de siguranță, prin intermediul unui document tip „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății”.

Această modalitate de informare, utilizată sistematic în Uniunea Europeană, are ca scop avertizarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra unor probleme de siguranță în administrarea unor medicamente.

ANMDM a avizat textul scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății. De asemenea, ANMDM va publica pe website (www.anm.ro) această scrisoare de informare, la rubrica – Medicamente de Uz Uman – Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentul menționat anterior.

Precizăm că acest document tip „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății” va fi transmis către medicii cu specialitatea: medicină de familie, medicină internă, cardiologie, hematologie, reumatologie, neurologie, precum și către farmaciile de spital.

Menționăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția politică medicamentului și a dispozitivelor medicale, Colegiului Medicilor din România și Colegiului Farmaciștilor din România.

**PREȘEDINTE,**

**Marius Daniel ȘISU**

**Coordonator Serviciu Farmacovigilență și Managementul riscului,**

**Dr. Roxana STROE**



*DMS*  
*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten signature]*

Mai 2019

## COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

**Din cauza unui posibil risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice recurente, nu este recomandată administrarea apixaban (Eliquis), dabigatran etexilat (Pradaxa), edoxaban (Lixiana/Roteas) și rivaroxaban (Xarelto) la pacienții cu sindrom antifosfolipidic**

Stimate Profesionist din domeniul sănătății,

Companiile farmaceutice Bayer AG, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Boehringer Ingelheim International GmbH, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG împreună cu Agenția Europeană pentru Medicamente și Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale doresc să vă informeze cu privire la următoarele:

### *Rezumat*

- La pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic (SAFL), utilizarea rivaroxaban a fost asociată cu un risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice recurente, comparativ cu utilizarea warfarinei. Alte anticoagulante orale directe (apixaban, edoxaban și dabigatran etexilat) pot fi asociate cu un risc similar crescut de evenimente trombotice recurente, comparativ cu un antagonist al vitaminei K, precum warfarina.
- Nu se recomandă administrarea anticoagulantelor orale directe la pacienții cu SAFL, în special la cei cu risc crescut (acei pacienți care au avut rezultate pozitive pentru toate cele trei teste antifosfolipidice — anticoagulantul lupic, anticorpii anticardiolipinici și anticorpii anti-beta 2 glicoproteina 1).
- Vă rugăm să analizați, dacă este recomandată continuarea tratamentului pacienților cu SAFL cărora în prezent le este administrat un anticoagulant oral direct în scopul prevenirii evenimentelor tromboembolice, în special în cazul pacienților cu risc crescut, și să luați în considerare trecerea la un antagonist al vitaminei K.



### ***Informații referitoare la problema de siguranță***

Dovezile privind riscul crescut de evenimente trombotice recurente la pacienții diagnosticați cu SAFL diferă în funcție de tipul de anticoagulante orale directe aflate pe piață. În prezent, nu există suficiente dovezi care să indice faptul că anticoagulantele orale directe oferă protecție suficientă pacienților diagnosticați cu SAFL, în special celor cu risc crescut de evenimente tromboembolice. Nu se recomandă administrarea anticoagulantelor orale directe la acest tip de pacienți.

Rivaroxaban: în cadrul unui studiu inițiat de investigator, randomizat, în regim deschis, multicentric (TRAPS, (înregistrat la [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ca #NCT02157272; Blood. 2018 Sep 27;132 (13):1365-1371) cu adjudecarea „în orb” a criteriului final de evaluare, s-a efectuat o comparație între administrarea de rivaroxaban și administrarea de warfarină la pacienții cu antecedente de tromboză, diagnosticați cu SAFL și cu risc crescut de evenimente tromboembolice (cu rezultate pozitive pentru toate cele trei teste antifosfolipidice, în mod repetat). Studiul s-a încheiat prematur în urma înrolării a 120 de pacienți, din cauza înregistrării unui număr prea mare de evenimente tromboembolice în rândul pacienților din grupul cu rivaroxaban. Perioada medie de monitorizare a fost de 569 de zile. 59 de pacienți au fost randomizați pentru administrare de rivaroxaban 20 mg (15 mg pentru pacienții cu clearance-ul creatininei <50 ml/min) și 61 de pacienți pentru administrare de warfarină (INR 2.0-3.0). La 12% dintre pacienții din grupul cu rivaroxaban s-au înregistrat evenimente tromboembolice (4 accidente vasculare cerebrale ischemice și 3 infarcturi miocardice). La pacienții randomizați pentru administrare de warfarină nu au fost raportate evenimente tromboembolice. La 4 pacienți (7%) din grupul cu rivaroxaban și 2 pacienți (3%) din grupul cu warfarină au survenit sângerări masive.

Apixaban, edoxaban și dabigatran etexilat: informațiile disponibile pentru aceste produse sunt limitate, întrucât nu există studii clinice finalizate ale acestor produse efectuate la pacienți cu SAFL. În prezent, se află în curs de desfășurare un studiu clinic inițiat de investigator cu format specific pentru evaluarea pacienților cu SAFL în timpul administrării apixaban (ASTRO-S AFL - *Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis among Patients with Antiphospholipid Syndrome* – Apixaban în vederea prevenirii secundare a trombozei la pacienții cu sindrom antifosfolipidic), ale cărui rezultate finale nu sunt încă disponibile.

### ***Informații suplimentare***

Indicațiile aprobate pentru administrarea tuturor anticoagulantelor orale la adulți includ tratamentul și prevenția tromboembolismului venos (TEV) și prevenția accidentelor vasculare cerebrale și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară cu factori de risc suplimentari. Apixaban, dabigatran etexilat și rivaroxaban sunt aprobate, de asemenea, pentru prevenția TEV în asociere cu intervențiile chirurgicale ortopedice - protezare de șold sau genunchi. Administrarea rivaroxaban este, de asemenea, aprobată în asociere cu acidul acetilsalicilic, la pacienții cu boală arterială coronariană sau boală arterială periferică simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice sau în asociere cu acidul acetilsalicilic sau acidul acetilsalicilic plus clopidogrel sau ticlopidină, după un sindrom coronarian acut.

Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul pentru aceste produse vor fi actualizate în vederea includerii noilor atenționări referitoare la pacienții cu SAFL.

***Apel la raportarea de reacții adverse***

Rivaroxaban și Edoxaban fac obiectul unei monitorizări suplimentare [▼]. Acest lucru permite identificarea rapidă a noilor informații privind siguranța.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

<https://adr.anm.ro/>

[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanțele locale ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață (DAPP), la datele de contact prezentate în Anexă.

***Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de autorizație de punere pe piață***

În cazul în care aveți întrebări, sau dacă aveți nevoie de informații suplimentare, vă rugăm să contactați serviciul de informații medicale al companiilor farmaceutice, utilizând datele de contact prezentate în Anexă.

Cu respect,

Dr. Bogdan Pantelimon

Director Medical, Bayer SRL

Dr. Thomas Malzer

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Dr. Sabina Marcu

Director Medical, Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co Viena- sucursala București

Sergiu Mosoia

Director Medical, Pfizer Romania SRL



## Anexă

Denumirea comercială, DCI, concentrația, forma farmaceutică	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Datele de contact pentru raportarea reacțiilor adverse suspectate	Datele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorului autorizației de punere pe piață și pentru informații suplimentare
Xarelto (rivaroxaban) 2,5 mg comprimate filmate Xarelto (rivaroxaban) 10 mg comprimate filmate Xarelto (rivaroxaban) 15 mg comprimate filmate Xarelto (rivaroxaban) 20 mg comprimate filmate	Bayer AG	S.C. BAYER S.R.L. România Adresă Șos. București – Ploiești nr. 1A, clădire B, etaj 1 sector 1, 013681 București, România Tel: + 40 21 528 59 09 Mob: +40 723 505 648 (24/7) Fax: + 40 21 528 59 38 e-mail: <a href="mailto:piatazaco-vigilance_romania@bayer.com">piatazaco-vigilance_romania@bayer.com</a> ;	S.C. BAYER S.R.L. România Adresă Șos. București – Ploiești nr. 1A, clădire B, etaj 1 sector 1, 013681 București, România Tel: + 40 21 529 59 00 e-mail: <a href="mailto:medical-info-ro@bayer.com">medical-info-ro@bayer.com</a> ;
Lixiana/Roteas (edoxaban)	Daiichi Sankyo Europe GmbH	Daiichi Sankyo Europe GmbH Thomas Malzer <a href="mailto:Thomas.Malzer@daiichi-sankyo.eu">Thomas.Malzer@daiichi-sankyo.eu</a>	
Pradaxa (dabigatran) 75 mg capsule Pradaxa (dabigatran) 110 mg capsule Pradaxa (dabigatran) 150 mg capsule	Boehringer Ingelheim International GmbH	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co Vienna - sucursala București Metropolis Center, Strada Grigore Alexandrescu Nr.89-97, Aripa de Vest, etaj 6, Sector 1, București Tel: 0213022800 Fax: 0213022801 e-mail: <a href="mailto:PV_local_Romania@boehringer-ingelheim.com">PV_local_Romania@boehringer-ingelheim.com</a>	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co Vienna- sucursala București Metropolis Center, Strada Grigore Alexandrescu, Nr.89-97, Aripa de Vest, etaj 6, Sector 1, București Tel: 0213022800 Fax: 0213022801 e-mail: <a href="mailto:PV_local_Romania@boehringer-ingelheim.com">PV_local_Romania@boehringer-ingelheim.com</a>

		<p>info.buc@boehringer-ingelheim.com</p>	<p>info.buc@boehringer-ingelheim.com</p>
<p>Eliquis (apixaban) 2,5 mg comprimate filmate</p> <p>Eliquis (apixaban) 5 mg comprimate filmate</p>	<p>Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Hlanda</p>	<p>Pfizer Romania SRL Willbrook Platinum Business and Convention Center Șos. București-Ploiești 172-176, Clădirea B, et. 5, sect. I, 013686, București, România Tel: +40 21 207 28 00 Fax: +40 21 207 28 05 e-mail: <a href="mailto:ROU.AEReporting@pfizer.com">ROU.AEReporting@pfizer.com</a></p>	<p>Pfizer Romania SRL Willbrook Platinum Business and Convention Center Șos. București-Ploiești 172-176, Clădirea B, et. 5, sect. I, 013686, București, România Tel: +40 21 207 28 00 Fax: +40 21 207 28 01 e-mail: <a href="mailto:MedicalInformationRomania@pfizer.com">MedicalInformationRomania@pfizer.com</a></p>