

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

**Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG
Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars**

Apixaban (Eliquis®), dabigatran etexilaat (Pradaxa®), edoxaban (Lixiana®/Roteas®) en rivaroxaban (Xarelto®) worden niet aanbevolen bij patiënten met antifosfolipidensyndroom wegens een mogelijk verhoogd risico op herhaalde trombotische voorvallen

Geachte Dokter,

Geachte Apotheker,

In overleg met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) willen Bayer AG, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Boehringer Ingelheim International GmbH en Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG u informeren over het volgende:

Samenvatting

- **Bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose die gediagnosticeerd werden met antifosfolipidensyndroom (APS) is het gebruik van rivaroxaban in verband gebracht met een verhoogd risico op herhaalde trombotische voorvallen in vergelijking met warfarine. Andere directe orale anticoagulantia (DOAC's) (apixaban, edoxaban en dabigatran etexilaat) kunnen mogelijk ook in verband worden gebracht met een vergelijkbaar verhoogd risico op herhaalde trombotische voorvallen in vergelijking met een vitamine-K-antagonist zoals warfarine.**
- **DOAC's worden niet aanbevolen bij patiënten met APS, in het bijzonder hoogrisicopatiënten (die positief testten voor elk van de drie antifosfolipidentests — lupus anticoagulans, anticardiolipineantistoffen en antibèta-2 glycoproteïne I-antistoffen).**
- **Gelieve na te gaan of voortzetting van de behandeling aangewezen is voor patiënten met APS die momenteel een DOAC krijgen ter preventie van trombo-embolische voorvallen, in het bijzonder hoogrisicopatiënten, en overweeg over te schakelen op een vitamine-K-antagonist.**

Algemene informatie met betrekking tot de veiligheid

Het bewijsniveau voor een verhoogd risico op herhaalde trombotische voorvallen bij patiënten die gediagnosticeerd werden met APS is verschillend voor de DOAC's beschikbaar in de handel. Momenteel is er voor geen enkele DOAC genoeg bewijs van voldoende bescherming bij patiënten met bestaand APS, in het bijzonder bij patiënten met het hoogste risico op trombo-embolische voorvallen. Het gebruik van DOAC's bij deze patiënten is niet aanbevolen.

Rivaroxaban: in een door de onderzoeker gesponsorde gerandomiseerde open-label multicentrische studie (TRAPS, (geregistreerd bij www.clinicaltrials.gov als #NCT02157272; Blood. 2018 Sep 27;132(13):1365-1371) met geblindeerde bepaling van de eindpunten werd rivaroxaban vergeleken met warfarine bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose die gediagnosticeerd werden met APS en een hoog risico op trombo-embolische voorvallen hadden (die herhaald positief testten voor elk van de drie antifosfolipidentests). Nadat er 120 patiënten werden ingesloten, werd de studie vroegtijdig stopgezet wegens een overmatig aantal trombo-embolische voorvallen bij de patiënten in de rivaroxabangroep. De gemiddelde follow-up was 569 dagen. 59 patiënten werden gerandomiseerd naar de rivaroxaban 20 mg groep (15 mg voor patiënten met creatinineklaring <50 ml/min.) en 61 naar de warfarine (INR 2,0-3,0) groep. Er traden trombo-embolische voorvallen op bij 12% van de patiënten die werden gerandomiseerd naar rivaroxaban (4 ischemische aanvallen en 3 myocardinfarcten). Er werden geen trombo-embolische voorvallen gemeld bij patiënten die werden gerandomiseerd naar warfarine. Bij 4 patiënten (7%) van de rivaroxabangroep en 2 patiënten (3%) van de warfarinegroep traden er ernstige bloedingen op.

Apixaban, edoxaban en dabigatran etexilaat: er zijn minder gegevens beschikbaar voor deze producten omdat er geen afgeronde klinische studies van deze producten voor patiënten met APS bestaan. Er loopt momenteel een door de onderzoeker gesponsorde studie die specifiek ontworpen is om patiënten met APS die worden behandeld met apixaban te bestuderen (ASTRO-APS - Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis among Patients with Antiphospholipid Syndrome) waarvan de definitieve resultaten nog niet beschikbaar zijn.

Bijkomende informatie

Goedgekeurde indicaties voor alle DOAC's bij volwassenen omvatten behandeling en preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) en preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren. Apixaban, dabigatran etexilaat en rivaroxaban zijn ook goedgekeurd voor preventie van VTE bij patiënten die een heup- of knieervangende operatie ondergingen. Rivaroxaban in combinatie met acetylsalicylzuur (aspirine) is ook goedgekeurd bij patiënten met coronaire hartziekte of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden met een hoog risico op ischemische voorvallen, en in combinatie met acetylsalicylzuur of acetylsalicylzuur plus clopidogrel of ticlopidine na een voorval van acuut coronair syndroom.

De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van deze producten zal worden aangepast en zal een nieuwe waarschuwing met betrekking tot APS-patiënten bevatten.

Melding van bijwerkingen

▼ Rivaroxaban en edoxaban zijn onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) voor het rapporteren van bijwerkingen.

De gezondheidsbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van DOACs te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gele fiche.be of via de "papierene gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post

Mei 2019

verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg.be.

Bijwerkingen kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van de desbetreffende firma's (zie bijlage 1).

Vraag voor bijkomende informatie

De volledige teksten van de thans goedgekeurde SKP en bijsluiters zijn beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "Bijsluiters en SKP's (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) van geneesmiddelen". Deze teksten kunnen ook op verzoek worden verkregen.

Als u vragen heeft of meer informatie wenst, gelieve dan contact op te nemen met de dienst Medische Informatie van de desbetreffende firma's, zie bijlage 1 voor de contactgegevens.

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG in samenwerking met de houders van een vergunning voor het in de handel brengen.

De lokale vertegenwoordigers,

 Dr. Hans Vandenberghe Medical Director Belgium & Luxembourg Bayer SA-NV	 Dr. Julian Righetti Medical Director Belgium & Luxembourg SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
 Dr. Paul Lacante Medical Director BENELUX Bristol-Myers Squibb Belgium NV/SA	 Dr. Bharati Shivalkar MD, PhD, FESC Country Medical Director Belgium & Luxembourg Pfizer NV/SA
 Dr. Katrien De Rue Medical Director Belgium & Luxembourg Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A	

Bijlage 1: Contactgegevens van de lokale vertegenwoordigers

Product	Firma	Contact Farmacovigilantie	Contact Medische Informatie
Xarelto®	Bayer SA-NV J.E.Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) Tel: +32 2 535 65 62	drugsafety.belux@bayer.com	Medinfo_belux@bayer.com
Pradaxa®	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V Vesalius Science Park, Arianelaan, 16 1200 Brussel	pv_local_belgium@boehringer- ingelheim.com Tel: +32 2 773 34 38 Fax: +32 2 773 33 07	<a href="mailto:medinfo.belux@boehringer-
ingelheim.com">medinfo.belux@boehringer- ingelheim.com Tel: +32 2 773 33 33
Eliquis®	Bristol-Myers Squibb Belgium NV/SA Terhulpesteenweg 185 Chaussée de la Hulpe, B - 1170 - Brussel- Bruxelles Tel: +32 2 352 76 11 Pfizer NV/SA Pleinlaan 17 Boulevard de la Plaine, B - 1050 - Brussel - Bruxelles	medicalinfo.belgium@bms.com	medicalinfo.belgium@bms.com
Lixiana® Roteas®	Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A. Boulevard de France, 3- 5 1420 Braine l'Alleud Tel: +32 2 227 18 80	<a href="mailto:pharmacovigilance@daiichi-
sankyo.be">pharmacovigilance@daiichi- sankyo.be	medinfo@daiichi-sankyo.be