



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 Μαρτίου 2020
EMA/94424/2020

Δεν απαιτείται αλλαγή στη χρήση των άμεσης δράσης αντιπηκτικών από του στόματος κατόπιν μελέτης που χρηματοδοτήθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA).

Καμία αλλαγή δεν απαιτείται στις προϋποθέσεις χρήσης των άμεσης δράσης αντιπηκτικών από του στόματος Eliquis (απιξαμπάνη), Pradaxa (δαβιγατράνη) και Xarelto (ριβαροξαβάνη) κατόπιν επανεξέτασης των αποτελεσμάτων μίας Ευρωπαϊκής μελέτης με δεδομένα σε πραγματικές συνθήκες για αυτά τα φάρμακα.

Η μελέτη, η οποία έγινε με πρωτοβουλία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) και χρησιμοποιεί δεδομένα σε πραγματικές συνθήκες από τη Δανία, τη Γαλλία, τη Γερμανία, την Ισπανία, την Ολλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο, αξιολόγησε τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας μετά από χρήση των τριών αυτών φαρμάκων για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων αίματος σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή (ακανόνιστες γρήγορες συσπάσεις της καρδιάς) και τα συνέκριναν με άλλα αντιπηκτικά από του στόματος τα οποία ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.^{1 2}

Τα αποτελέσματα επανεξιολογήθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (CHMP) σε συνεννόηση με την Επιτροπή Ασφάλειας του EMA (PRAC) και συγκρίθηκαν με δεδομένα από άλλες παρόμοιες μελέτες και με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία.

Η επανεξέταση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το πρότυπο εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας που εμφανίζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν Eliquis, Pradaxa και Xarelto ήταν παρόμοιο με αυτό που εμφανίζεται στις κλινικές μελέτες πάνω στις οποίες βασίστηκε η έγκριση κυκλοφορίας των φαρμάκων. Τα δεδομένα δεν ήταν επαρκή για να επιτρέψουν την εξαγωγή ισχυρών συμπερασμάτων για τις συγκρίσεις μεταξύ των τριών φαρμάκων.

Η μελέτη εξέτασε επίσης εάν η χρήση των φαρμάκων στην κλινική πράξη ήταν σύμφωνη με τις εγκεκριμένες χρήσεις και έλαβε υπόψη της υπάρχουσες αντενδείξεις, προειδοποιήσεις και συμβουλές για αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Ο EMA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν ήταν αιτιολογημένη καμία αλλαγή στις Πληροφορίες Προϊόντος καθώς τα δεδομένα δεν παρείχαν ισχυρή τεκμηρίωση ενός υψηλού επιπέδου μη συμμόρφωσης με τις εγκεκριμένες πληροφορίες προϊόντος.

Τα αποτελέσματα της μελέτης παρείχαν επιπλέον δεδομένα για τον γνωστό αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (>75 ετών). Θα απαιτηθεί από τις εταιρείες που κυκλοφορούν αυτά τα άμεσης δράσης αντιπηκτικά φάρμακα από του στόματος να διερευνήσουν το ζήτημα και να εξετάσουν εάν οι αλλαγές στις συνιστώμενες δόσεις θα είναι επωφελείς για τους ασθενείς.

¹ EU PAS register no. 16014: <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=28664>

² Ibáñez, L et al. British Journal of Clinical Pharmacology. Nov 2019 85: 2524. Incidence of direct oral anticoagulant use in patients with nonvalvular atrial fibrillation and characteristics of users in 6 European countries (2008–2015): A cross-national drug utilization study <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.14071>. Two further publications in preparation.



Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Διεξήχθη μία μελέτη για την χρήση των αντιπηκτικών σκευασμάτων Eliquis (απιξαμπάνη), Pradaxa (δαβιγατράνη) και Xarelto (ριβαροξαβάνη). Τα σκευάσματα αυτά προλαμβάνουν τον σχηματισμό θρόμβων αίματος σε έναν αριθμό περιπτώσεων, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Όταν σχηματιστούν θρόμβοι αίματος μπορούν να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα σε σημαντικά όργανα όπως οι πνεύμονες και ο εγκέφαλος. Ωστόσο, επειδή τα φάρμακα αυτά προλαμβάνουν το σχηματισμό θρόμβων, η αιμορραγία σε διάφορα μέρη του σώματος μπορεί να είναι μία ανεπιθύμητη παρενέργεια.
- Η μελέτη εξέτασε την αιμορραγία σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ακανόνιστες γρήγορες συσπάσεις της καρδιάς) που λάμβαναν θεραπεία με ένα από τα τρία φάρμακα και σε σύγκριση με άλλα αντιπηκτικά φάρμακα όπως η βαρφαρίνη.
- Ο EMA επαναξιολόγησε τα αποτελέσματα της μελέτης και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας με τα φάρμακα ήταν ο αναμενόμενος. Η μελέτη δεν έδειξε ότι υπήρχε λανθασμένη χρήση των φαρμάκων σε υψηλό επίπεδο.
- Ο EMA συστήνει ότι τα Eliquis, Pradaxa and Xarelto μπορούν να συνεχίσουν να χρησιμοποιούνται με τον ίδιο τρόπο όπως τώρα από τους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας και δεν απαιτείται να αλλάξουν οι τρέχουσες οδηγίες για αυτά τα φάρμακα.
- Βασιζόμενος στα αποτελέσματα της μελέτης, τα οποία δείχνουν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς (>75 ετών) εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας, ο EMA θα ζητήσει από τις εταιρείες που κυκλοφορούν τα φάρμακα αυτά να διερευνήσουν το ζήτημα και να εξετάσουν εάν αλλαγές στις οδηγίες δοσολογίας για τους ηλικιωμένους μπορούν να είναι επωφελείς για αυτούς τους ασθενείς.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτήματα για τα φάρμακά σας, μιλήστε με τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας

- Μία αναδρομική, μη παρεμβατική μελέτη με χρήση Ευρωπαϊκών βάσεων δεδομένων διεξήχθη σε έξι χώρες για να αξιολογήσει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας που σχετίζεται με τη χρήση άμεσης δράσης από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKAs), σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Η μελέτη προτάθηκε μετά από μία συνάντηση εργασίας που διοργάνωσε ο EMA το 2015³ για την κλινική χρήση των DOACs.
- Συνολικά, τα νέα δεδομένα επιβεβαιώνουν τα πρότυπα εμφάνισης αιμορραγίας των DOACs έναντι των VKAs που είχαν ήδη παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες και που περιγράφονταν στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμάκων. Η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική και για τα τρία DOACs που μελετήθηκαν (απιξαμπάνη, δαβιγατράνη, ριβαροξαβάνη)) βάσει των εγκεκριμένων ενδείξεων. Συγκρίσιμα αποτελέσματα ανευρέθησαν σε παρόμοιες μελέτες που διεξήχθησαν στον Καναδά και τις ΗΠΑ.
- Η μελέτη εξέτασε επίσης τη συμμόρφωση με τις ενότητες 4.1, 4.3, 4.4, και 4.5 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα φάρμακα. Ο EMA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα δεν παρέχουν ισχυρή τεκμηρίωση ενός υψηλού επιπέδου μη συμμόρφωσης με τις εγκεκριμένες πληροφορίες προϊόντος.
- Παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (>75 ετών). Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διερευνηθεί το ζήτημα και να αποφασιστεί εάν υπάρχουν διαφορές στον κίνδυνο μεταξύ των μεμονωμένων DOACs. Τα δεδομένα δεν ήταν επαρκή για να συστήσουν αλλαγές στη δοσολογία σε αυτόν τον πληθυσμό. Θα απαιτηθεί από τις εταιρείες που κυκλοφορούν τα σκευάσματα αυτά να διερευνήσουν το ζήτημα και να διεξάγουν μία ανάλυση για να καθοριστεί εάν η τροποποίηση των οδηγιών δοσολογίας μπορεί να είναι επωφελής για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Περισσότερα για τα φάρμακα

Τα άμεσης δράσης χορηγούμενα από το στόμα αντιπηκτικά Eliquis (απιξαμπάνη), Pradaxa (δαβιγατράνη) και Xarelto (ριβαροξαβάνη) λαμβάνονται από το στόμα για να αποτρέψουν το σχηματισμό θρόμβου σε

³ <https://www.ema.europa.eu/en/events/role-pharmacokinetic-pharmacodynamic-measurements-use-direct-oral-anticoagulants-doacs>

ένα πλήθος καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Επίσης, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (θρόμβος αίματος σε μια εν τω βάθει φλέβα, συνήθως στο πόδι), της πνευμονικής εμβολής (θρόμβος σε ένα αιμοφόρο αγγείο που τροφοδοτεί τους πνεύμονες) καθώς και για την πρόληψη επανεμφάνισης αυτών των καταστάσεων.

Τα φάρμακα αυτά δρουν αναστέλλοντας άμεσα έναν μόνο παράγοντα πήξης του αίματος. Για το λόγο αυτό καλούνται «άμεσα αντιπηκτικά» σε αντίθεση με άλλα αντιπηκτικά, όπως η βαρφαρίνη, τα οποία στοχεύουν έμμεσα διαφόρους παράγοντες πήξης.

Περισσότερες πληροφορίες για αυτά τα σκευάσματα μπορούν να ανευρεθούν στον ιστότοπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/pradaxa

www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/eliquis

www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/xarelto

Περισσότερα για τη διαδικασία

Η επανεξέταση των άμεσων, χορηγούμενων από του στόματος, αντιπηκτικών ξεκίνησε κατόπιν αιτήματος του Εκτελεστικού Διευθυντή του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, σύμφωνα με το [Άρθρο 5\(3\) του Κανονισμού 726/2004](#).

Η επανεξέταση διεξήχθη από την Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP), υπεύθυνης για ερωτήματα που αφορούν σκευάσματα ανθρώπινης χρήσης, η οποία ενέκρινε τη γνώμη του Οργανισμού.