

Μάιος 2019

Τα φαρμακευτικά σκευάσματα απιξαμπάνη (Eliquis), δαβιγατράνη ετεξλική (Pradaxa), εντοξαμπάνη (Lixiana/Roteas) και ριβαροξαμπάνη (Xarelto) δε συνιστώνται σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο λόγω του πιθανού αυξημένου κινδύνου για υποτροπιάζοντα θρομβωτικά επεισόδια

Αξιότιμε Επαγγελματία Υγείας,

Οι Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας Bayer AG, Daiichi Sankyo Europe GmbH, Boehringer Ingelheim International GmbH, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG σε συμφωνία με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) θα θέλαμε να σας ενημερώσουμε για τα ακόλουθα:

Περίληψη

- Σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης με διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (antiphospholipid syndrome, APS), η χρήση της ριβαροξαμπάνης έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιάζοντων θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τη χρήση βαρφαρίνης. Τα λοιπά άμεσα δρώντα από το στόματος αντιπηκτικά (direct oral anticoagulants, DOACs) (απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη και δαβιγατράνη ετεξλική) ενδέχεται να συσχετίζονται με παρόμοια αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπιάζοντων θρομβωτικών επεισοδίων, σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ όπως η βαρφαρίνη.
- Τα DOACs δε συνιστώνται σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (στους ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων — αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και αντισώματα έναντι της β₂-γλυκοπρωτεΐνης I).
- Καλείστε να αξιολογήσετε εάν είναι ενδεδειγμένη η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς με APS υπό αγωγή επί του παρόντος με ένα DOAC για πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, και να εξετάσετε την επιλογή να στραφείτε σε έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ.

Πληροφορίες αναφορικά με τα θέματα ασφάλειας

Το επίπεδο τεκμηρίωσης του αυξημένου κινδύνου υποτροπιάζοντων θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με διάγνωση APS είναι διαφορετικό μεταξύ των εμπορικά διαθέσιμων άμεσα δρώντων από το στόματος αντιπηκτικών (DOACs). Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ότι οποιοδήποτε DOAC προσφέρει επαρκή προστασία σε ασθενείς με διαγνωσμένο APS, ειδικά σε ασθενείς σε μεγαλύτερο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια. Δε συνιστάται η χρήση των DOACs σε αυτούς τους ασθενείς.

Ριβαροξαμπάνη: σε μία τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη χρηματοδοτούμενη από τον ερευνητή (TRAPS, (εγγεγραμμένη στο www.clinicaltrials.gov ως #NCT02157272; δημοσίευση: Blood. 2018 Sep 27;132 (13):1365-1371) με τυφλοποιημένη αξιολόγηση τελικού σημείου, η ριβαροξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης, διαγνωσμένων με APS και υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια (που βρέθηκαν διαρκώς θετικοί και στις τρεις δοκιμασίες ελέγχου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ένταξη 120 ασθενών, λόγω αυξημένου αριθμού θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 569 ημέρες. Πενήντα εννέα (59) ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε ριβαροξαμπάνη

20 mg (15 mg για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 mL/min) και εξήντα ένας (61) σε βαρφαρίνη (INR 2,0-3,0). Θρομβοεμβολικά επεισόδια σημειώθηκαν σε 12% των ασθενών τυχαιοποιημένων σε ριβαροξαμπάνη (4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 3 εμφράγματα μυοκαρδίου). Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βαρφαρίνη δεν αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας σημειώθηκε σε 4 ασθενείς (7%) της ομάδας της ριβαροξαμπάνης και σε 2 ασθενείς (3%) της ομάδας της βαρφαρίνης.

Απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη και δαβιγατράνη ετεξιλική: τα διαθέσιμα δεδομένα για αυτά τα σκευάσματα είναι πιο περιορισμένα, καθώς δεν υπάρχουν περατωμένες κλινικές μελέτες με αυτά σε ασθενείς με APS. Υπάρχει μία ερευνητική μελέτη σε εξέλιξη χρηματοδοτούμενη από τον ερευνητή, ειδικά σχεδιασμένη για τη μελέτη ασθενών με APS υπό αγωγή με απιξαμπάνη (ASTRO-APS - Arixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis among Patients with Antiphospholipid Syndrome), της οποίας τα τελικά αποτελέσματα δεν είναι ακόμη διαθέσιμα.

Περαιτέρω πληροφορίες

Οι εγκεκριμένες ενδείξεις σε ενήλικους ασθενείς για όλα τα DOACs περιλαμβάνουν τη θεραπεία και την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής και την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Η απιξαμπάνη, η δαβιγατράνη ετεξιλική και η ριβαροξαμπάνη έχουν λάβει επίσης έγκριση για πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος. Η ριβαροξαμπάνη είναι επίσης εγκεκριμένη, συγχωρηγούμενη με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη), σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο σε υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων, και συγχωρηγούμενη με ακετυλοσαλικυλικό οξύ μόνο ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη, σε ασθενείς μετά από ένα επεισόδιο οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.

Οι Πληροφορίες Προϊόντος για αυτά τα σκευάσματα θα τροποποιηθούν με σκοπό να συμπεριληφθεί η νέα προειδοποίηση αναφορικά με τους ασθενείς με APS.

Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων / πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

▼ Η ριβαροξαμπάνη και η εντοξαμπάνη τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας.

Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κάθε πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να αναφέρεται μέσω του Εθνικού Συστήματος Αυθόρμητων Αναφορών.

Παρακαλούνται οι επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται σε ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο από τα DOACs. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παράσχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχωρήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες λήψης των φαρμάκων και εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση των DOACs μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral>

- Έντυπη μορφή με αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040380 ή 213-2040337
- Υποβολή μέσω ΦΑΞ στο 210-6549585

Εναλλακτικά, μπορείτε να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες ή/και να αναζητήσετε περισσότερες πληροφορίες στον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ)/Τοπικό Αντιπρόσωπο ΚΑΚ του αντίστοιχου προϊόντος, χρησιμοποιώντας τα στοιχεία επικοινωνίας για την Ελλάδα, του παρακάτω πίνακα.

Σημειώνεται ότι επί του παρόντος, τα φαρμακευτικά σκευάσματα Lixiana και Roteas δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα.

Στοιχεία επικοινωνίας του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας / Τοπικού Αντιπροσώπου του ΚΑΚ

Τοπικός Αντιπρόσωπος / ΚΑΚ	Φαρμακευτικό σκεύασμα	Ηλεκτρονική Διεύθυνση	Αριθμός Fax	Αριθμός τηλεφώνου
Bayer Ελλάς ABEE	Xarelto (ριβαροξαμπάνη)	Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης: drugsafety.greece@bayer.com Τμήμα Ιατρικής Πληροφόρησης: medinfo.gr.cy@bayer.com	210-6187522	Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης: 210-6187747 Τμήμα Ιατρικής Πληροφόρησης: 210-6187742
Boehringer Ingelheim Ελλάς AE	Pradaxa (δαβιγατράνη ετεξιλική)	Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης: PV_local_Greece_Cyprus@boehringer-ingelheim.com Τμήμα Ιατρικής Πληροφόρησης: QRPEdMedInfoGR.GR@boehringer-ingelheim.com	210-8983019	210-8906326
Pfizer Hellas S.A. / Bristol-Myers Squibb	Eliquis (απιξαμπάνη)	GRC.AEreporting@pfizer.com	00800 161 2206 4512 (χωρίς χρέωση) 210- 8199096 (με χρέωση)	210-6785800
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε. / Daiichi Sankyo Europe GmbH	Lixiana (εντοξαμπάνη)	Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης: Greece.Pharmacovigilance@merck.com Ιατρικό Τμήμα: dproc_greece@merck.com	Ιατρικό Τμήμα & Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης: 210-9886102	Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης: 210-9897341 Ιατρικό Τμήμα: 210-9897493
Daiichi Sankyo Europe GmbH	Roteas (εντοξαμπάνη)			+49-(0)-8978080

Με εκτίμηση,

Αθανάσιος Κώτσωνης



Medical Director Greece & Cyprus,
Medical Cluster Head GR-CY-BG-RO-MD
Bayer Ελλάς ABEE

Νίκος Νίκας



Medical Director
Boehringer Ingelheim

Γρηγόρης Αγκυραλίδης



Head of Regulatory Affairs
Boehringer Ingelheim

Δαμιανός Μένεγας



Medical Director Greece, Cyprus & Malta
Pfizer Hellas AE

Λάζαρος Πουγγίας



Medical Director Greece, Cyprus & Malta
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.