



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 marzo 2020
EMA/94424/2020

Studio finanziato dall'EMA: nessuna modifica nell'uso degli anticoagulanti orali diretti

A seguito della revisione dei risultati di uno studio europeo su dati di pratica clinica, non è necessario modificare le condizioni d'uso degli anticoagulanti orali diretti Eliquis (apixaban), Pradaxa (dabigatran etexilato) e Xarelto (rivaroxaban).

Lo studio, commissionato dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e basato su dati provenienti dalla pratica clinica da Danimarca, Francia, Germania, Spagna, Paesi Bassi e Regno Unito, ha valutato il rischio di gravi emorragie associate a questi tre medicinali quando sono utilizzati per prevenire la coagulazione del sangue in pazienti con fibrillazione atriale di tipo non valvolare (contrazioni rapide e irregolari del cuore), e ha confrontato i risultati con altri anticoagulanti orali chiamati antagonisti della vitamina K^{1,2}.

I risultati sono stati esaminati dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA, in accordo con il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia, e sono stati confrontati con dati provenienti da altri studi simili pubblicati in letteratura.

In base alle conclusioni della revisione dell'EMA, le gravi emorragie osservate nei pazienti che assumevano Eliquis, Pradaxa e Xarelto presentavano un pattern simile a quello riscontrato negli studi clinici su cui era basata l'autorizzazione dei medicinali. I dati non sono stati sufficienti per poter consentire di trarre robuste evidenze sui confronti tra i tre farmaci.

Lo studio si è inoltre interessato a stabilire se l'uso dei medicinali nella pratica clinica fosse in linea con gli usi autorizzati e ha tenuto conto delle controindicazioni, delle avvertenze e delle indicazioni sulle interazioni con altri medicinali esistenti. L'EMA ha concluso che la modifica delle informazioni sul prodotto non è giustificata, in quanto i dati non avevano fornito un alto livello di evidenze della mancata conformità alle informazioni sul prodotto autorizzate.

¹ Registro EU PAS n. 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> . Due nuove pubblicazioni in fase di preparazione.



I risultati dello studio hanno fornito ulteriori dati sul noto aumento del rischio di sanguinamento nei pazienti più anziani (>75 anni). Le aziende che commercializzano questi farmaci anticoagulanti per via orale diretta saranno invitate ad approfondire questo aspetto e ad indagare se modifiche alle dosi raccomandate potrebbero essere benefiche per questi pazienti.

Informazioni per i pazienti

- È stato condotto uno studio sull'uso dei farmaci anticoagulanti Eliquis (apixaban), Pradaxa (dabigatran etexilato) e Xarelto (rivaroxaban). Questi farmaci prevengono la formazione di coaguli di sangue in varie situazioni, inclusi i pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Se si verificano all'interno di organi importanti come i polmoni e il cervello, i coaguli di sangue possono causare gravi problemi. Tuttavia, visto che questi farmaci impediscono la coagulazione, il sanguinamento in alcune parti del corpo può rappresentare un effetto collaterale indesiderato.
- Lo studio ha analizzato lo sviluppo di emorragie in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (contrazioni rapide e irregolari del cuore) trattati con uno dei tre farmaci, a confronto di altri farmaci anticoagulanti, come warfarin.
- L'EMA ha analizzato i risultati dello studio e ha concluso che il rischio di emorragia con questi farmaci era in linea con quanto previsto. Lo studio non ha dimostrato che vi era un alto livello di uso incorretto dei medicinali.
- L'EMA raccomanda che Eliquis, Pradaxa e Xarelto continuino ad essere utilizzati dai pazienti e dagli operatori sanitari secondo le consuete modalità, per cui non è necessario modificare le indicazioni attuali per questi farmaci.
- Sulla base dei risultati dello studio, che hanno mostrato come i pazienti più anziani (>75 anni) siano maggiormente a rischio di sviluppare un'emorragia, l'EMA chiederà alle aziende che commercializzano questi farmaci di indagare se modifiche delle dosi raccomandate per i pazienti anziani possa risultare vantaggiosa per questo tipo di pazienti.
- Se desideri maggiori chiarimenti, rivolgiti al medico o al farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- È stato condotto uno studio retrospettivo, non interventistico, basato su banche dati europee, in 6 paesi per valutare il rischio di emorragie importanti associate all'uso di anticoagulanti orali diretti (DOAC) rispetto agli antagonisti della vitamina K (VKA), in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Lo studio era stato proposto a seguito di un seminario tenuto da EMA nel 2015 sull'uso clinico dei DOAC.
- Nel complesso, i nuovi dati confermano il quadro di rischio emorragico dei DOAC rispetto ai VKA già osservato negli studi clinici e descritto nelle informazioni sul prodotto dei medicinali. Il rapporto beneficio/rischio rimane positivo per tutti e tre i DOAC analizzati (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) nell'ambito delle indicazioni autorizzate. Risultati comparabili sono stati riscontrati in studi simili condotti in Canada e negli Stati Uniti.
- Lo studio ha inoltre esaminato la conformità ai paragrafi 4.1, 4.3, 4.4 e 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali. L'EMA ha concluso che i dati non fornivano un robusto numero di evidenze del mancato rispetto delle informazioni sul prodotto autorizzate.
- È stato osservato un aumento del rischio di emorragia nei pazienti più anziani (>75 anni) trattati con i DOAC rispetto ai VKA. Ulteriori studi sono necessari per indagare questo aspetto e per

determinare se ci sono differenze nel rischio dei singoli DOACs. Non vi sono dati sufficienti per raccomandare la modifica del dosaggio in questa popolazione. Le aziende che commercializzano questi medicinali dovranno approfondire questo aspetto e condurre un'analisi volta a stabilire se modifiche delle dosi raccomandate possa risultare vantaggiosa per i pazienti più anziani.

Maggiori informazioni sui medicinali

Gli anticoagulanti orali diretti Eliquis (apixaban), Pradaxa (dabigatran etexilato) e Xarelto (rivaroxaban) sono assunti per via orale per prevenire la coagulazione del sangue in diverse situazioni, anche nel caso di pazienti con fibrillazione atriale di tipo non valvolare. Sono inoltre utilizzati per curare la trombosi venosa profonda (coagulo di sangue in una vena profonda, di solito nella gamba) e l'embolia polmonare (coagulo in un vaso sanguigno dei polmoni), e per evitare che queste condizioni si ripresentino.

In termini di meccanismo di azione, questi medicinali bloccano direttamente un singolo fattore della coagulazione del sangue nell'organismo; per questo motivo sono chiamati "anticoagulanti diretti", in contrapposizione ad altri anticoagulanti, come warfarin, che agiscono in maniera indiretta su diversi fattori della coagulazione.

Per maggiori informazioni su questi medicinali, visitare il sito web di EMA:

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

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

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

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione degli anticoagulanti orali diretti è stata avviata il 31 gennaio 2019 su richiesta del direttore esecutivo dell'EMA ai sensi dell'[articolo 5, paragrafo 3, del regolamento 726/2004](#).

La revisione è stata condotta dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA, responsabile delle questioni relative ai medicinali per uso umano, che ha adottato il parere dell'Agenzia.