

## *Priama informácia zdravotníckym pracovníkom*

**Rivaroxaban (Xarelto 10 mg): Nárast počtu úmrtí zo všetkých príčin, tromboembolických a krvácajúcich príhod u pacientov po transkatérovej výmene aortálnej chlopne v predčasne ukončenom klinickom skúšaní.**

V Bratislave, dňa 01.10.2018

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

po dohode spoločnosti Bayer AG s Európskou liekovou agentúrou (ďalej len EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv Vás chceme informovať o týchto skutočnostiach:

### *Zhrnutie*

- **Fáza III klinického skúšania 17938 (Galileo) s pacientmi po transkatérovej výmene aortálnej chlopne (transcatheter aortic valve replacement – TAVR) bola na základe predbežných výsledkov ukazujúcich na zvýšenie počtu úmrtí zo všetkých príčin, tromboembolických a krvácajúcich príhod predčasne ukončená. Analýzy naďalej pokračujú.**
- **Rivaroxaban nie je schválený na trombopropylaxiu u pacientov s protetickými srdcovými chlopňami, vrátane pacientov, ktorí podstúpili TAVR a nemá sa u týchto pacientov používať.**
- **U pacientov, ktorí podstupujú TAVR sa má liečba rivaroxabanom ukončiť a majú sa presunúť na štandardnú liečbu.**

### *Dôvody pre opatrnosť z hľadiska bezpečnosti*

Klinické skúšanie 17938 (Galileo) je randomizované, otvorené, multicentrické skúšanie fázy III s aktívnym komparátorom vyhodnocujúce klinické výstupy po úspešnej transkatérovej náhrade aortálnej chlopne (TAVR) u pacientov randomizovaných na antikoagulačnú stratégiu založenú na rivaroxabane alebo na stratégiu založenú na antiagregačnej liečbe. Prvá skupina užívala rivaroxaban 10 mg 1-krát denne a kys. acetylsalicylovú (ASA) 75-100 mg 1-krát denne počas 90 dní, nasledovanú udržiavacou dávkou rivaroxabanu 10 mg 1-krát denne, kým skupina s komparátorom užívala klopidogrel 75 mg a ASA 75-100 mg 1-krát denne počas 90 dní nasledované ASA samotnou.

Primárny kompozitný ukazovateľ účinnosti pozostával z celkovej mortality, cievej mozgovej príhody, systémového embolizmu, infarktu myokardu, pľúcnej embólie, hlbokkej žilovej trombózy a symptomatickej chlopňovej trombózy a primárny kompozitný ukazovateľ bezpečnosti pozostával zo život ohrozujúceho alebo invalidizujúceho krvácania (BARC 5 a 3b/3c) a závažného krvácania (BARC 3a). Pacienti s fibriláciou predsiení pri randomizácii boli z klinického skúšania vylúčení.

V auguste 2018, odporučil nezávislý panel monitorujúci dáta o bezpečnosti (Data Safety Monitoring Board, DSMB) zastavenie skúšania, nakoľko predbežná analýza dostupných dát naznačila nerovnováhu medzi štúdióvymi ramenami v celkovej mortalite, tromboembolických a krvácajúcich udalostiach. Incidencie v rivaroxabanovom (826 pacientov) a antiagregačnom (818 pacientov) ramene boli 11,4 %, resp. 8,8 % pre úmrtie alebo prvú tromboembolickú príhodu, 6,8 % versus 3,3 % pre celkovú mortalitu a 4,2 % versus 2,4 % pre primárne príhody krvácania. Tieto výsledky sú predbežné a založené na neúplne zozbieraných údajoch. Konečné výsledky štúdie budú posúdené regulačnými autoritami hneď ako budú dostupné vrátane posúdenia akýchkoľvek implikácií pre schválené indikácie.

TAVR sa vykonáva u pacientov vyžadujúcich náhradu aortálnej chlopne ale vo vysokom riziku pre štandardnú operáciu chlopne na otvorenom srdci. Pacienti podstupujúci TAVR tiež podliehajú klinickým rizikovým faktorom vyplývajúcim zo základného ochorenia vedúceho k stenóze aortálnej chlopne.

Xarelto nie je schválené na trombopropylaxiu u pacientov s protetickými chlopňami, vrátane pacientov, ktorí podstúpili TAVR a nemalo by byť u týchto pacientov používané.

Xarelto má schválené nasledovné indikácie:

Rivaroxaban (Xarelto) 2,5 mg je pri súčasnom podaní so samotnou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) alebo s ASA a klopidogrelom alebo tiklopidínom indikované na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov po akútnom koronárnom syndróme (ACS) pri zvýšených hodnotách kardiálnych biomarkerov; a pri súčasnom podaní s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikované na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s ochorením koronárnych artérií (CAD) alebo symptomatickým ochorením periférnych artérií (PAD) pri vysokom riziku ischemických príhod.

Xarelto 10 mg je schválené na prevenciu venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu.

Xarelto 15 mg a Xarelto 20 mg sú schválené na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako je kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek  $\geq 75$  rokov, diabetes mellitus, prekonaná cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak.

Xarelto 10 mg, Xarelto 15 mg a Xarelto 20 mg sú schválené na liečbu hlbokoj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevenciu rekurencie DVT a PE u dospelých.

#### **Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie**

Žiadame zdravotníckych pracovníkov, aby v súlade s národnými požiadavkami hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie spojené s používaním lieku Xarelto na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk).

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

#### **Kontaktné údaje na držiteľa rozhodnutia o registrácii**

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, obráťte sa na miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Bayer, spol. s r.o.

Twin City, blok A, Karadžičova 2, 811 09 Bratislava


tel: + 421 2 592 13 111, fax +421 2 592 13 334

Nežiaduce účinky : +421 905 255 993 (krízová 24-hod linka); [pharmacovigilance.sk@bayer.com](mailto:pharmacovigilance.sk@bayer.com)

Medicínske oddelenie: +421 2 592 13 341 (MUDr. Igor Novák); [igor.novak@bayer.com](mailto:igor.novak@bayer.com)

Kontaktné údaje na miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii a podrobné informácie o tomto lieku sú taktiež uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľa, ktoré sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>

S pozdravom,



**Bayer, spol. s r.o.**

MUDr. Igor Novák

Country Medical Director

Bayer HealthCare / Medical Department

Twin City, blok A, Karadžičova 2

811 09 Bratislava, Slovakia

Phone: +421 2 592 13 341

Cell: +421 915 918 298

e-mail: [igor.novak@bayer.com](mailto:igor.novak@bayer.com)