

# CAVE!

## Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

3. října 2018

### **▼ Xarelto® (rivaroxaban): zvýšení celkové mortality a tromboembolických a krvácivých příhod u pacientů po transkatetrové náhradě aortální chlopně u předčasně ukončeného klinického hodnocení**

**Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,**

společnost Bayer AG si Vás dovoluje ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Evropskou agenturou pro léčivé přípravky informovat o následujících skutečnostech:

#### **Souhrn**

- Klinická studie fáze III označená 17938 (GALILEO) u pacientů po transkatetrové náhradě aortální chlopně (TAVR) byla ukončena předčasně na základě předběžných výsledků, které ukazují zvýšení celkové mortality, tromboembolických příhod a krvácivých příhod u pacientů léčených rivaroxabanem. Další analýzy v současnosti probíhají.
- Rivaroxaban není schválený pro tromboprolaxi u pacientů s umělými srdečními chlopněmi, včetně pacientů, kteří podstoupili TAVR, a nemá být u takových pacientů používán.
- Léčba rivaroxabanem má být ukončena u pacientů, kteří podstupují TAVR a tito pacienti mají být převedeni na standardní léčbu.

#### **Zdůvodnění obav souvisejících s bezpečností**

Studie 17938 (GALILEO) je randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze III s aktivní kontrolou hodnotící klinické parametry po úspěšné transkatetrové náhradě aortální chlopně (TAVR) u pacientů randomizovaných do antikoagulační nebo do protidestičkové větve. První skupina dostávala rivaroxaban 10 mg jednou denně a kyselinu acetylsalicylovou 75–100 mg jednou denně po dobu 90 dnů s následnou udržovací léčbou rivaroxabanem 10 mg jednou denně, zatímco srovnávací skupina dostávala klopidogrel 75 mg a kyselinu acetylsalicylovou 75–100 mg jednou denně po dobu 90 dnů s následnou monoterapií kyselinou acetylsalicylovou.

Primární cílový ukazatel je složený z úmrtí ze všech příčin, cévní mozkové příhody, systémové embolizace, infarktu myokardu, plicní embolie, hluboké žilní trombózy a symptomatické trombózy chlopně a primární bezpečnostní cílový ukazatel je složený z život ohrožujících nebo invalidizujících (BARC typy 5 a 3b/3c) a významných (BARC typ 3a) krvácivých příhod. Pacienti s fibrilací síní byli z tohoto klinického hodnocení při randomizaci vyřazeni.

V srpnu 2018 doporučila nezávislá Komise pro sledování údajů o bezpečnosti (Data Safety Monitoring Board, DSMB) ukončení klinického hodnocení, protože primární analýza dostupných údajů naznačila nerovnováhu mezi dvěma studijními skupinami v celkové mortalitě, tromboembolických příhodách a krvácivých příhodách. Incidence ve skupině rivaroxabanu (826 pacientů) a protidestičkové skupině (818 pacientů), v uvedeném pořadí, byly 11,4 % vs. 8,8 % pro úmrtí nebo první tromboembolické příhody, 6,8 % vs. 3,3 % pro celkovou mortalitu a 4,2 % vs. 2,4 % pro primární krvácivé příhody. Tyto výsledky jsou předběžné a vychází ze zatím neúplných údajů. Konečné výsledky ze studie budou vyhodnoceny regulačními autoritami, jakmile budou k dispozici, včetně hodnocení dopadů pro schválené indikace.

TAVR se provádí u pacientů, kteří potřebují náhradu aortální chlopně, ale existuje pro ně vyšší riziko při standardní operaci srdeční chlopně. Pacienti podstupující TAVR mají také klinické rizikové faktory související se stenózou aortální chlopně jako základním onemocněním.

Přípravek Xarelto® není schválený pro tromboprolaxi u pacientů s umělými srdečními chlopněmi, včetně pacientů, kteří podstoupili TAVR a nemá být u takových pacientů používán.

Schválené indikace pro přípravek Xarelto® jsou následující:

Rivaroxaban (Xarelto®), podávaný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidogrel nebo tiklopidin, je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů; a podávaný společně s ASA, je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (ICHS) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD).

Přípravek Xarelto® 10 mg je schválen v prevenci žilního tromboembolismu (VTE) u dospělých pacientů podstupujících elektivní operativní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu a k léčbě hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie u dospělých.

Přípravky Xarelto® 15 mg a Xarelto 20 mg jsou registrované pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory, jako je měštnavé srdeční selhání, hypertenze, věk  $\geq 75$  let, diabetes mellitus, prodělaná cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka a k léčbě hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie u dospělých.

## Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 souhrnu údajů o přípravku.

## Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci

S případnými dalšími dotazy se prosím obračejte na zástupce držitele rozhodnutí o registraci: BAYER s.r.o. Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5 - Stodůlky

Nežádoucí účinky: Tel. +420 266 101 111, (Dr. Filip Zemek Ph.D.)  
[pharmacovigilance.czech@bayer.com](mailto:pharmacovigilance.czech@bayer.com)

Medicínské oddělení: Tel. +420 266 101 111 (Mgr. Natália Maxim), [natalia.maxim@bayer.com](mailto:natalia.maxim@bayer.com)

Kontaktní údaje na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci a další informace o výše uvedeném léčivém přípravku jsou rovněž uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci, které jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

S pozdravem,

MUDr. Magdalena Cook  
Country Medical Director