



3. listopada 2018.

**Pismo zdravstvenim radnicima o povećanju smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka te tromboembolijskih događaja i krvarenja u bolesnika nakon transkateterske zamjene aortnog zaliska u prijevremeno završenom kliničkom ispitivanju lijeka Xarelto (rivaroksaban)**

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), Bayer AG želi Vas informirati o preliminarnim rezultatima ispitivanja GALILEO:

### **Sažetak**

- **Kliničko ispitivanje faze III, 17938 (GALILEO), u bolesnika nakon transkateterske zamjene aortnog zaliska (engl. *transcatheter aortic valve replacement, TAVR*) završeno je ranije na temelju preliminarnih rezultata koji su pokazali povećanje smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka te tromboembolijskih događaja i krvarenja u bolesnika koji su bili liječeni rivaroksabanom. Analize su u tijeku.**
- **Rivaroksaban nije odobren za tromboprolifaksu u bolesnika s prostetičkim zaliscima, uključujući bolesnike koji su podvrgnuti TAVR-u te se ne smije koristiti u takvih bolesnika.**
- **Liječenje rivaroksabanom mora se prekinuti u bolesnika koji su podvrgnuti TAVR-u te se mora prijeći na standardno liječenje.**

### **Dodatne informacije**

Ispitivanje 17938 (GALILEO) randomizirano je, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III s aktivnom kontrolom, radi ocjene kliničkih ishoda nakon uspješno provedene transkateterske zamjene aortnog zaliska (TAVR) u ispitanika koji su bili randomizirani u skupinu liječenu antikoagulacijskom terapijom temeljenom na rivaroksabanu ili u skupinu liječenu antitrombotskom terapijom. Prva skupina dobivala je rivaroksaban od 10 mg jedanput na dan i acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) 75-100 mg jedanput na dan kroz 90 dana, nakon čega je slijedila terapija održavanja s rivaroksabanom od 10 mg jedanput na dan. Usporedna skupina dobivala je klopidogrel od 75 mg i ASK 75-100 mg jedanput na dan kroz 90 dana, a nakon toga samo ASK.

Mjera primarnog zbirnog ishoda djelotvornosti sastojala se od smrti zbog bilo kojeg uzroka, moždanog udara, sistemske embolije, infarkta miokarda, plućne embolije, duboke venske tromboze te simptomatske tromboze zaliska. Mjera primarnog zbirnog ishoda sigurnosti od krvarenja koja su

opasna po život ili dovode do invalidnosti (BARC tip 5 i 3b/3c) i većeg krvarenja (BARC tip 3a). Bolesnici s fibrilacijom atrija kod randomizacije bili su isključeni iz ovog ispitivanja.

U kolovozu 2018. godine, nezavisni Odbor za nadzor podataka o sigurnosti primjene (DSMP, eng. Data Safety Monitoring Board) preporučio je prekid ovog ispitivanja, s obzirom na to da je preliminarna analiza dostupnih podataka upućivala na nesrazmjer između dvije ispitivane skupine za smrti zbog bilo kojeg uzroka, tromboembolijske događaje te krvarenja. Incidencija smrti ili prvih tromboembolijskih događaja u skupini na rivaroksabanu (826 bolesnika) iznosila je 11,4%, naspram 8,8% u skupini na antitrombotskoj terapiji (818 bolesnika), incidencija smrti zbog bilo kojeg uzroka 6,8% naspram 3,3%, a incidencija primarnih krvarenja 4.2% naspram 2.4%. Ovi rezultati su preliminarni i temelje se na nepotpuno prikupljenim podacima. Završni podaci iz studije bit će ocijenjeni od strane regulatornih tijela čim budu na raspolaganju, uključujući ocjenu bilo kakvog utjecaja na odobrene indikacije.

TAVR se provodi u bolesnika kojima je potrebna zamjena aortnog zaliska, ali s visokim rizikom za standardni kirurški zahvat na otvorenom srcu. Bolesnici koji se podvrgavaju TAVR-u također imaju kliničke rizične čimbenike vezano za postojeću bolest stenoze aortnog zaliska.

Xarelto nije odobren za tromboprolifaksu u bolesnika s prostetičkim srčanim zaliscima, uključujući bolesnike koji su podvrgnuti TAVR-u te se ne smije koristiti u takvih bolesnika.

Odobrene indikacije za Xarelto su sljedeće:

Rivaroksaban (Xarelto) 2.5 mg, primijenjen istodobno samo s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) ili s ASK-om uz klopidogrel ili tiklopidin, indiciran je za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma s povišenim srčanim biomarkerima; te primijenjen istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK), indiciran je za prevenciju aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA) s visokim rizikom od ishemijskih događaja.

Xarelto 10 mg odobren je za prevenciju venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena.

Xarelto 15 mg i Xarelto 20 mg odobreni su za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji imaju jedan ili više čimbenika rizika poput kongestivnog zatajenja srca, hipertenzije, dobi  $\geq$  75 godina, šećerne bolesti, pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake.

Xarelto 10 mg, Xarelto 15 mg i Xarelto 20 mg odobreni su za liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije u odraslih bolesnika.

### ***Poziv na prijavljivanje nuspojava***

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom

slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „Dodatni komentari“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

- ▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

### ***Kontakt podaci nositelja odobrenja***

Za više informacija obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja Bayer AG:

Bayer d.o.o.

Radnička cesta 80, Zagreb, Hrvatska

e-mail: [medical.croatia@bayer.com](mailto:medical.croatia@bayer.com)

tel: 01/6599 900

S poštovanjem,

Ana-Marija Lukenda, dr.med.

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju kompanije Bayer d.o.o.



**BAYER** d.o.o.<sup>9</sup>  
ZAGREB  
Radnička cesta 80