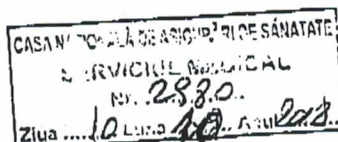


29-10-18;15:05 ;

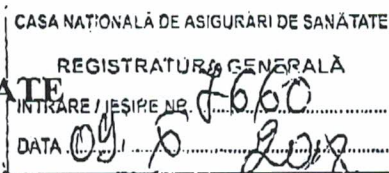
aopsna.j



PECV 2578/19.11.2018  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI  
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
www.anm.ro



Către,

**CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE****Domnului Președinte Răzvan Teohari Vulcănescu**

Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană a Medicamentului, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) și compania Bayer AG pentru informarea profesioniștilor din domeniul sănătății privind medicamentul **XARELTO (rivaroxaban)**, referitoare la creșterea mortalității de toate cauzele, a evenimentelor tromboembolice și hemoragice la pacienți tratați cu Xarelto (rivaroxaban), consecutiv procedurii de implantare percutanată de proteză valvulară aortică, într-un studiu clinic oprit înainte de termen.

Această modalitate de informare, utilizată sistematic în Uniunea Europeană, are ca scop avertizarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra unor probleme de siguranță în administrarea unor medicamente.

ANMDM a avizat textul scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății. De asemenea, menționăm că ANMDM va publica pe website (www.anm.ro) aceeași informație, la rubrica – Medicamente de Uz Uman - Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentul menționat anterior.

Precizăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția politica medicamentului și a dispozitivelor medicale, Colegiului Medicilor din România și Colegiului Farmaciștilor din România.

**PREȘEDINTE,****Dr. Alexandru Velicu**

**Șef Serviciu Farmacovigilență  
și Managementul Riscului,  
Dr. Roxana STROE**



Octombrie 2018

**COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL  
SĂNĂTĂȚII**

**Creșterea mortalității de toate cauzele, a evenimentelor tromboembolice și  
hemoragice la pacienți tratați cu Xarelto (rivaroxaban), consecutiv  
procedurii de implantare percutanată de proteză valvulară aortică, într-un  
studiu clinic oprit înainte de termen**

Stimate Profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, compania Bayer AG dorește să vă informeze cu privire la următoarele:

***Rezumat***

- Un studiu clinic de fază III, 17938 (GALILEO), efectuat la pacienți consecutiv procedurii de implantare percutanată de proteză valvulară aortică (transcatheter aortic valve replacement - TAVR), a fost încheiat prematur, pe baza rezultatelor preliminare care au arătat o creștere a mortalității de toate cauzele, a evenimentelor tromboembolice și hemoragice la pacienții tratați cu rivaroxaban. Analiza este în desfășurare.
- Medicamentul rivaroxaban nu are indicație terapeutică autorizată pentru tromboprofilaxie la pacienții cu proteze valvulare cardiace, inclusiv la pacienții cărora li s-a efectuat o procedură TAVR, și nu trebuie folosit la acești pacienți.
- La pacienții la care s-a efectuat o procedură TAVR, tratamentul cu rivaroxaban trebuie oprit și schimbat cu terapia standard.

***Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță și recomandările respective***

Studiul 17938 (GALILEO) este un studiu clinic de fază III, multicentric, controlat activ, deschis, randomizat, cu scopul de a evalua rezultatele clinice după procedura de implantare percutanată de proteză de valvă aortică (TAVR) la subiecții randomizați, fie pentru o medicație anticoagulantă bazată pe rivaroxaban, fie pentru o medicație antiplachetară. Primul grup a primit rivaroxaban 10 mg o dată pe zi și acid acetilsalicilic (AAS) 75-100 mg o dată pe zi, timp de 90 de zile și apoi doză de întreținere zilnică de rivaroxaban 10 mg o dată pe zi, în timp ce grupului comparator i s-au administrat clopidogrel 75 mg și AAS 75-100 mg o dată pe zi, timp de 90 de zile, urmat de AAS administrat în monoterapie.



Obiectivul primar de evaluare a eficacității este reprezentat de decesul de toate cauzele, accidentul vascular cerebral, embolia sistemică, infarctul miocardic, embolia pulmonară, tromboza venoasă profundă și tromboza valvulară simptomatică, iar obiectivul primar de evaluare a siguranței cuprinde evenimentele hemoragice cu risc vital sau de invaliditate (BARC tipurile 5 și 3b/3c) și evenimentele hemoragice majore (BARC tip 3a). Pacienții cu fibrilație atrială la randomizare au fost excluși din acest studiu.

În luna august 2018, Comitetul independent de monitorizare a datelor de siguranță (Data Safety Monitoring Board-DSMB) a recomandat oprirea studiului, deoarece o analiză preliminară a datelor disponibile a sugerat un dezechilibru între cele două grupuri de studiu, în ceea ce privește mortalitatea de toate cauzele, evenimentele tromboembolice și cele hemoragice. Incidențele în grupul cu rivaroxaban (826 pacienți) și grupul cu medicație antiplachetară (818 pacienți), au fost de 11,4% față de 8,8% pentru deces sau primele evenimente tromboembolice, 6,8% față de 3,3% pentru deces de toate cauzele și 4,2% față de 2,4% pentru evenimentele primare hemoragice. Aceste rezultate sunt preliminare și bazate pe o colectare incompletă a datelor. Datele finale ale studiului vor fi evaluate de către autoritățile de reglementare imediat ce vor fi disponibile, inclusiv evaluarea eventualelor implicații pentru indicațiile autorizate.

Procedura TAVR se efectuează la pacienții care au nevoie de protezare valvulară aortică, dar care prezintă risc crescut pentru intervenția standard pe cord deschis. Pacienții supuși procedurii TAVR prezintă, de asemenea, factori clinici de risc corespunzători bolii de fond, respectiv stenoza de valvă aortică.

Rivaroxaban nu este autorizat pentru tromboprofilaxie la pacienții cu proteze valvulare cardiace, inclusiv la pacienții cărora li s-a efectuat o procedură TAVR și nu trebuie utilizat la acești pacienți.

Indicațiile terapeutice autorizate pentru medicamentul Xarelto sunt următoarele:

- Xarelto (rivaroxaban) 2,5 mg, administrat concomitent doar cu acid acetilsalicilic (AAS) sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină, este indicat în prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci. De asemenea, Rivaroxaban (Xarelto) 2,5 mg administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat în prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți, care prezintă boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică simptomatică (BAP) cu risc crescut de evenimente ischemice.
- Xarelto 10 mg este autorizat în prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți, care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau a genunchiului (proteză totală de șold sau a genunchi).
- Xarelto 15 mg și Xarelto 20 mg sunt autorizate în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta  $\geq 75$  ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral sau atacul ischemic tranzitoriu în antecedente.
- Xarelto 10 mg, Xarelto 15 mg și Xarelto 20 mg sunt autorizate pentru tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți.

***Apel la raportarea de reacții adverse***

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Xarelto (rivaroxaban), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Raportează o reacție adversă. Acestea pot fi transmise către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale prin poștă, prin fax sau e-mail, la următoarele date de contact:

**Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

011478 – București, România

Tel: + 4 021 317 11 02

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

**S.C. BAYER S.R.L. Romania**

Șoseaua Pipera, nr. 42, Sector 2

020112 – București, România

Tel.: + 40 21 528 59 09

Mobil: + 40 723 505 648 (24/7)

Fax: + 40 21 528 59 38

E-mail: [pharmacovigilance\\_romania@bayer.com](mailto:pharmacovigilance_romania@bayer.com)

- ▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță.

***Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorului de autorizație de punere pe piață***

Pentru întrebări sau informații suplimentare referitoare la utilizarea medicamentului Xarelto (rivaroxaban), vă rugăm să contactați Departamentul medical al reprezentanței locale:

**S.C. BAYER S.R.L. România**

Șos. Pipera, Nr. 42, Sector 2

Etajele 1,16 și 17

020112 - București, România

Tel.: + 40 21 528 59 09

E-mail: [medical-info-ro@bayer.com](mailto:medical-info-ro@bayer.com)