



3. október 2018

### Tilkynning til heilbrigðisstarfsfólks

**Rivaroxaban (Xarelto)▼: Aukning dánartíðni af öllum orsökum og fjölgun tilvika segareks og blæðinga hjá sjúklingum eftir ósæðarlokuskipti með þræðingu (transcatheter aortic valve replacement, TAVR) í klínískri rannsókn sem hætt var fyrr en áætlað var.**

Kæri heilbrigðisstarfsmaður,

Í samráði við Lyfjastofnun Evrópu og Lyfjastofnun vill Bayer AG hér með upplýsa um bráðabirgðaniðurstöður úr GALILEO-rannsókninni:

#### **Samantekt**

- III. stigs klínískri rannsókn, 17938 (GALILEO), sem gerð var hjá sjúklingum sem gengist höfðu undir ósæðarlokuskipti með þræðingu, hefur verið hætt fyrr en áætlað var þar sem bráðabirgðaniðurstöður sýndu aukningu dánartíðni af öllum orsökum og fjölgun tilvika segareks og blæðinga hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban. Greining gagna stendur enn yfir.
- Rivaroxaban hefur ekki verið samþykkt til segavarnar hjá sjúklingum með gervihjartalokur, þ.m.t. sjúklingum sem gengist hafa undir ósæðarlokuskipti með þræðingu, og á ekki að nota lyfið handa slíkum sjúklingum.
- Hætta á meðferð með rivaroxabani hjá sjúklingum sem gangast undir ósæðarlokuskipti með þræðingu og skipta yfir í hefðbundna meðferð.

#### **Bakgrunnsupplýsingar um öryggisþáttinn**

Rannsókn 17938 (GALILEO) er slembiröðuð, opin, fjölsetra III. stigs rannsókn með samanburði við virkt lyf, sem gerð var til að meta klínískan árangur eftir vel heppnuð ósæðarlokuskipti með þræðingu hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að fá annað hvort segavarnarmeðferð sem byggðist á rivaroxabani eða meðferð sem byggðist á blóðflöguhemjandi lyfi. Fyrri hópurinn fékk 10 mg af rivaroxabani einu sinni á dag ásamt 75-100 mg af asetýlsalisýlsýru einu sinni á dag í 90 daga og síðan viðhaldsmeðferð með 10 mg af rivaroxabani einu sinni á dag, en samanburðarhópurinn fékk 75 mg af clopidogreli ásamt 75-100 mg af asetýlsalisýlsýru einu sinni á dag í 90 daga og síðan eingöngu asetýlsalisýlsýru.

Aðalendapunktur fyrir verkun var samsettur úr dánartíðni af öllum orsökum, heilaslagi, segareki, hjartavöðvadrepi, lungnasegareki, segamyndun í djúplægum bláæðum og segamyndun í hjartalokum með einkennum, en aðalendapunktur fyrir öryggi var samsettur úr lífshættulegum eða fatlandi

blæðingum (BARC flokkar 5 og 3b/3c) og meiri háttar blæðingum (BARC flokkur 3a). Sjúklingar sem voru með gáttatif við slembiröðun voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Í ágúst 2018 ráðlagði óháð gagnaeftirlitsnefnd rannsóknarinnar að rannsókninni yrði hætt, þar sem bráðabirgðagreining á tiltækum gögnum benti til ójafnvægis milli meðferðarhópanna varðandi dánartíðni af öllum orsökum, segarek og blæðingar. Tíðni í hópunum sem fengu rivaroxaban (826 sjúklingar) og blóðflöguhemjandi lyf (818 sjúklingar) var 11,4% borið saman við 8,8% fyrir dauðsfall eða fyrsta tilvik segareks, 6,8% borið saman við 3,3% fyrir dauðsföll af öllum orsökum og 4,2% borið saman við 2,4% fyrir blæðingar af óþekktum uppruna (primary bleeding events), í sömu röð. Þetta eru bráðabirgðaniðurstöður, sem byggðar eru á ófullkominni gagnasöfnun. Endanleg rannsóknargögn verða metin af lyfjafirvöldum um leið og þau verða tiltæk, þ.m.t. mat á hugsanlegum afleiðingum fyrir notkun lyfsins við samþykktum ábendingum.

Ósæðarlokuskipti með þræðingu er aðgerð sem gerð er ef sjúklingar þurfa á ósæðarlokuskiptum að halda en of áhættusamt þykir að láta þá gangast undir hefðbundna opna hjartalokuaðgerð. Sjúklingar sem gangast undir ósæðarlokuskipti með þræðingu eru einnig með klíníska áhættuþætti sem tengjast undirliggjandi þrengslum í ósæðarloku.

Xarelto hefur ekki verið samþykkt til segavarnar hjá sjúklingum með gervihjartalokur, þ.m.t. sjúklingum sem gengist hafa undir ósæðarlokuskipti með þræðingu, og á ekki að nota lyfið handa slíkum sjúklingum.

Samþykktar ábendingar fyrir Xarelto eru sem hér segir:

Rivaroxaban (Xarelto) 2,5 mg, gefið ásamt asetýlsalisýlsýru einni sér eða asetýlsalisýlsýru auk clopidogrels eða ticlopidíns, er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn blóðsega af völdum æðakölkunar (atherothrombotic events) hjá fullorðnum sjúklingum eftir brátt kransæðaheilkenni (acute coronary syndrome) með hækkuðum lífmerkjum (biomarkers) fyrir hjartakvilla og gefið ásamt asetýlsalisýlsýru er lyfið ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn blóðsega af völdum æðakölkunar (atherothrombotic events) hjá fullorðnum sjúklingum með kransæðasjúkdóm (coronary artery disease) eða útslagæðakvilla með einkennum (symptomatic peripheral artery disease) í mikilli hættu á blóðþurrð.

Xarelto 10 mg er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn bláæðasegareki hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir valkvæða liðskiptiaðgerð á mjaðmar- eða hnélið.

Xarelto 15 mg og Xarelto 20 mg er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn heillaslagi og segareki hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms og einn eða fleiri áhættuþætti, svo sem hjartabilun, háþrýsting, aldur  $\geq$  75 ára, sykursýki, sögu um heillaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast.

Xarelto 10 mg, Xarelto 15 mg og Xarelto 20 mg er ætlað til meðferðar við segamyndun í djúplægum bláæðum og segareki í lungum og til að fyrirbyggja endurtekna segamyndun í djúplægum bláæðum og segarek í lungum hjá fullorðnum.

### **Tilkynning aukaverkana**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

### **Tengiliður fyrirtækisins**

Vinsamlega hafið samband við umboðsaðila Bayer á Íslandi, Icepharma hf, Lynghálsi 13, 110 Reykjavík, sími 540 8046, netfang [kjartan@icepharma.is](mailto:kjartan@icepharma.is), ef spurningar vakna eða ef frekari upplýsinga er óskað.

### **Viðaukar**

Á ekki við.



Ralf W. Ackermann  
Medical Director  
Medical Affairs



Tomas Täckström  
Head of Cardiology  
Medical Affairs