

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA

CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

03 Ottobre 2018

Rivaroxaban (Xarelto): aumento della mortalità per tutte le cause e di eventi tromboembolici ed emorragici in pazienti sottoposti a impianto valvolare aortico transcateretere (TAVI), nell'ambito di uno studio clinico interrotto prematuramente

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

Bayer AG, in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),, desidera informarla dei risultati preliminari dello studio GALILEO:

Riassunto

- **Uno studio clinico di fase III, 17938 (GALILEO), in pazienti sottoposti a impianto valvolare aortico transcateretere (TAVI), è stato interrotto prematuramente sulla base di risultati preliminari che mostrano un aumento della mortalità per tutte le cause, di eventi tromboembolici e di sanguinamento nei pazienti trattati con rivaroxaban. Le analisi sono attualmente in corso.**
- **Rivaroxaban non è approvato per la tromboprofilassi nei pazienti con protesi valvolari cardiache, compresi i pazienti sottoposti a TAVI, e non deve essere impiegato in tali pazienti.**
- **Il trattamento con rivaroxaban nei pazienti sottoposti a TAVI deve essere interrotto e sostituito con la terapia standard.**

Contesto relativo alla problematica di sicurezza

Lo studio 17938 (GALILEO) è uno studio randomizzato, in aperto, con controllo attivo, multicentrico di fase III, che ha l'obiettivo di valutare gli esiti clinici in pazienti sottoposti con successo a impianto della valvola aortica transcateretere (TAVI) in soggetti randomizzati o ad una strategia anticoagulante con rivaroxaban o ad una strategia antiaggregante piastrinica. Il primo gruppo ha ricevuto la terapia con rivaroxaban 10 mg una volta al giorno e acido acetilsalicilico (*acetylsalicylic acid*, ASA) 75-100 mg una volta al giorno per 90 giorni seguita da rivaroxaban 10 mg una volta al giorno come terapia di mantenimento, mentre il gruppo di confronto ha ricevuto clopidogrel 75 mg e ASA 75-100 mg una volta al giorno per 90 giorni, seguito da ASA in monoterapia.

L'endpoint primario di efficacia è un composito costituito da mortalità per tutte le cause, ictus, embolia sistemica, infarto del miocardio, embolia polmonare, trombosi venosa profonda e trombosi sintomatica valvolare mentre l'endpoint primario di sicurezza è un composito di eventi che mettono in pericolo di vita o sono disabilitanti (BARC tipo 5 e 3b/3c) e sanguinamento maggiore (BARC tipo 3a). I pazienti con fibrillazione atriale, alla randomizzazione, sono stati esclusi da questo studio.

Nell'agosto 2018, il Comitato indipendente per il monitoraggio della sicurezza dei dati (*Data Safety Monitoring Board, DSMB*) ha raccomandato di interrompere lo studio, poiché un'analisi preliminare dei dati disponibili ha evidenziato tra i due gruppi in studio uno sbilanciamento nella mortalità per tutte le cause, negli eventi tromboembolici e di sanguinamento. Le incidenze nel braccio rivaroxaban (826 pazienti) e in quello con gli antiaggreganti (818 pazienti), erano rispettivamente dell' 11,4% versus l' 8,8% per morte o primi eventi tromboembolici, 6,8% versus 3,3% per morte per tutte le cause, 4,2% versus 2,4% per eventi di sanguinamento primari. Questi risultati sono preliminari e si basano su una raccolta di dati ancora incompleta.

I dati finali dello studio saranno valutati dalle Autorità Regolatorie non appena disponibili, compresa una valutazione delle eventuali implicazioni per le indicazioni approvate.

La TAVI viene eseguita in pazienti che necessitano di una sostituzione valvolare aortica ma sono a più alto rischio per la chirurgia valvolare standard a cuore aperto.

I pazienti sottoposti a TAVI presentano anche altri fattori di rischio clinici associati alla patologia sottostante, la stenosi della valvola aortica.

Xarelto non è approvato per la tromboprolifassi in pazienti con protesi delle valvole cardiache, tra cui pazienti sottoposti a TAVI e non deve essere impiegato in tali pazienti.

Le indicazioni approvate per Xarelto sono le seguenti:

Rivaroxaban (Xarelto) 2,5 mg, somministrato insieme con il solo acido acetilsalicilico (*acetylsalicylic acid, ASA*) o con ASA e clopidogrel o ticlopidina, è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti dopo una sindrome coronarica acuta (SCA) con biomarcatori cardiaci elevati; inoltre somministrato insieme con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano coronaropatia (*coronary artery disease, CAD*) o arteriopatia periferica (*peripheral artery disease, PAD*) sintomatica.

Xarelto 10 mg è autorizzato per la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.

Xarelto 15 mg e Xarelto 20 mg sono autorizzati per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non-valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età \geq 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

Xarelto 10 mg, Xarelto 15 mg e Xarelto 20 mg sono autorizzati per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto.

Richiamo alla segnalazione

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>. Vedere paragrafo 4.8 del RCP per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Punto di contatto aziendale

I contatti per ulteriori informazioni sono forniti nelle informazioni del prodotto del medicinale Xarelto (RCP e Foglio illustrativo) riportati al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.