

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EDOXABANUM

INDICAȚIE:

- prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥ 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente

Data depunerii dosarului

25.06.2025

Numărul dosarului

43202

PUNCTAJ: 100

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: EDOXABANUM

1.2. DC: Cagluen 30 mg comprimate filmate

Cagluen 60 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: B01AF03

1.4 Data eliberării APP: Ianuarie 2025

1.5. Deținătorul de APP: Viatris Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut (generic)

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	30 mg; 60 mg
Calea de administrare	administrare orală
Mărimea ambalajului	cutie x 30 compr. film. (pentru 30 mg și 60 mg)

1.8. Prețuri conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr. AR6447/10.04.2025 și AR6445/10.04.2025 actualizate la cota TVA de 11 %:

Mărimea ambalajului	Cagluen 30 mg comprimate filmate x 30 compr.	Cagluen 60 mg comprimate filmate x 30 compr.
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	133.49 lei	133.49 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	4.45 lei	4.45 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Indicația terapeutică:

Cagluen este indicat în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥ 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente.

Doze și mod de administrare

Doze

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice

Doza recomandată este de edoxaban 60 mg o dată pe zi. Tratamentul cu edoxaban la pacienții cu FANV trebuie continuat pe termen îndelungat.

Pentru FANV și TEV, doza recomandată este de edoxaban 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici:

- Insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei (ClCr) 15 – 50 ml/minut)
- Greutate corporală scăzută ≤ 60 kg
- Utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P (gp P): ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol.

Tabelul 1: Rezumatul dozelor în cazul FANV și TEV (TVP și EP)

Ghid rezumativ privind administrarea dozelor		
Doza recomandată		edoxaban 60 mg o dată pe zi
Doze recomandate pentru pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici:		
Insuficiență renală	Moderată sau severă (ClCr 15 – 50 ml/minut)	edoxaban 30 mg o dată pe zi
Greutate corporală scăzută	≤ 60 kg	
Inhibitori ai gp P	Ciclosporină, dronedaronă, eritromicină, ketoconazol	

Omiterea administrării unei doze

Dacă o doză de edoxaban este omisă, aceasta trebuie administrată imediat, iar apoi trebuie să se continue în ziua următoare cu schema de administrare de o dată pe zi, conform recomandărilor. Pacientul nu trebuie să utilizeze dublul dozei prescrise în aceeași zi pentru a compensa o doză omisă.

Comutarea la și de la edoxaban

Tratamentul anticoagulant continuu este important la pacienții cu FANV și TEV. Pot exista situații care să justifice o modificare a tratamentului anticoagulant (Tabelul 2).

Tabelul 2: Comutarea tratamentului anticoagulant în FANV și TEV (TVP și EP)

Comutarea la edoxaban		
De la	La	Recomandare
Antagonist al vitaminei K (AVK)	Edoxaban	Se întrerupe AVK și se începe administrarea edoxabanului atunci când raportul internațional normalizat (INR) este $\leq 2,5$.
Anticoagulante orale, altele decât AVK • dabigatran	Edoxaban	Se întrerupe administrarea dabigatran, rivaroxaban sau apixaban și se începe administrarea edoxabanului în momentul programat pentru administrarea următoarei doze

• rivaroxaban • apixaban		de anticoagulant oral.
Anticoagulante parenterale	Edoxaban	Aceste medicamente nu trebuie administrate simultan. Anticoagulant subcutanat (cum sunt: heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), fondaparină): Se întrerupe anticoagulantul subcutanat și se începe edoxabanul în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de anticoagulant subcutanat.
		Heparină nefracționată (HNF) intravenoasă: Se întrerupe perfuzia și se începe edoxaban după 4 ore.
Comutarea de la edoxaban		
De la	La	Recomandare
Edoxaban	AVK	Există potențialul de anticoagulare inadecvată în timpul tranziției de la edoxaban la AVK. În timpul oricărei tranziții la un anticoagulant alternativ, trebuie să se asigure anticoagularea adecvată continuă. Opțiunea orală: Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent o doză de 60 mg, se administrează o doză de edoxaban de 30 mg o dată pe zi, împreună cu o doză corespunzătoare de AVK. Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent o doză de 30 mg (pentru unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: insuficiență renală moderată până la severă (ClCr 15 - 50 ml/minut), greutate corporală scăzută sau utilizarea împreună cu anumiți inhibitori ai gp P), se administrează o doză de edoxaban de 15 mg o dată pe zi, împreună cu o doză corespunzătoare de AVK. Pacienților nu trebuie să li se administreze o doză de încărcare de AVK pentru atingerea rapidă a unei valori stabile a INR cuprinse între 2 și 3. Se recomandă a se avea în vedere doza de întreținere de AVK și dacă pacientului i s-a administrat anterior AVK sau utilizarea algoritmului de tratament valabil pe bază de AVK în funcție de valoarea INR, în conformitate cu practica locală. După atingerea unei valori a INR $\geq 2,0$, administrarea edoxabanului trebuie întreruptă. Majoritatea pacienților (85%) trebuie să poată atinge o valoare INR $\geq 2,0$ în decurs de 14 zile de administrare concomitentă de edoxaban și AVK. După 14 zile, se recomandă întreruperea administrării edoxabanului și titrarea în continuare a dozei de AVK pentru a atinge o valoare INR între 2 și 3. Se recomandă ca, în primele 14 zile de tratament concomitent, INR să fie măsurat de cel puțin 3 ori, imediat înaintea administrării dozei zilnice de edoxaban, pentru a

		reduce la minimum influența edoxabanului asupra măsurătorilor INR. Administrarea concomitentă de edoxaban și AVK poate crește valoarea INR după administrarea dozei de edoxaban cu până la 46%. Opțiunea parenterală: Se întrerupe edoxabanul și se administrează anticoagulantul parenteral și AVK în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de edoxaban. După atingerea unei valori stabile a INR $\geq 2,0$, trebuie să se întrerupă anticoagulantul parenteral și să se continue AVK.
Edoxaban	Anticoagulante orale, altele decât AVK	Se întrerupe administrarea edoxabanului și se începe tratamentul cu anticoagulant (altul decât AVK) în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de edoxaban.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară scăderea doze.

Insuficiență renal

Funcția renală trebuie evaluată în cazul tuturor pacienților, prin calcularea ClCr înainte de inițierea tratamentului cu edoxaban, pentru a exclude pacienții cu boală renală în stadiu terminal (adică, ClCr < 15 ml/minut), pentru a utiliza doza corectă de edoxaban la pacienții cu ClCr $15 - 50$ ml/minut (30 mg o dată pe zi), la pacienții cu ClCr $> 50 - 80$ ml/minut (60 mg o dată pe zi), precum și pentru a decide asupra utilizării edoxabanului la pacienți cu valori crescute ale clearance-ului creatininei.

De asemenea, funcția renală trebuie evaluată atunci când se suspectează o modificare a funcției renale în timpul tratamentului (de exemplu, hipovolemie, deshidratare, precum și în cazul utilizării concomitente a anumitor medicamente).

Metoda utilizată pentru a estima funcția renală (ClCr în ml/minut) în timpul dezvoltării clinice a edoxabanului a fost metoda Cockcroft-Gault. Formula este următoarea:

- Pentru creatinină în $\mu\text{mol/l}$: $1,23 \times (140 - \text{vârstă [ani]}) \times \text{greutate [kg]} (\times 0,85 \text{ dacă este femeie})$

creatinină serică $[\mu\text{mol/l}]$

- Pentru creatinină în mg/dl:

$(140 - \text{vârstă [ani]}) \times \text{greutate [kg]} (\times 0,85 \text{ dacă este femeie})$

$72 \times \text{creatinină serică [mg/dl]}$

Această metodă este recomandată pentru evaluarea valorilor ClCr ale pacienților înainte și în timpul tratamentului cu edoxaban. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (ClCr $> 50 - 80$ ml/minut), doza de edoxaban recomandată este de 60 mg o dată pe zi.

La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (ClCr 15 – 50 ml/minut), doza de edoxaban recomandată este de 30 mg o dată pe zi.

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) (ClCr < 15 ml/minut) sau cărora li se efectuează dializă, administrarea edoxabanului nu este recomandată.

Insuficiență hepatică

Edoxabanul este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, administrarea edoxabanului nu este recomandată. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, doza de edoxaban recomandată este de 60 mg o dată pe zi.

Edoxabanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Pacienții cu concentrații crescute ale enzimelor hepatice (alanin aminotransferază (ALT) sau aspartat aminotransferază (AST) >2 x limita superioară a normalului (LSN)) sau cu bilirubinemie totală $\geq 1,5$ x LSN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, edoxabanul trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți. Înainte de inițierea tratamentului cu edoxaban, trebuie să se efectueze analize ale funcției hepatice.

Greutate corporală

Pentru pacienții cu greutatea corporală ≤ 60 kg, doza de edoxaban recomandată este de 30 mg o dată pe zi.

Sex

Nu este necesară scăderea dozei.

Utilizarea concomitentă a Cagluen cu inhibitori ai glicoproteinei P (gp P)

La pacienții cărora li se administrează concomitent Cagluen și următorii inhibitori ai gp P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol, doza de Cagluen recomandată este de 30 mg o dată pe zi.

Nu sunt necesare reduceri ale dozei în cazul administrării concomitente de amiodaronă, chinidină sau verapamil.

Utilizarea edoxaban împreună cu alți inhibitori ai gp P, inclusiv inhibitori ai proteazei HIV nu a fost studiată.

Pacienți supuși cardioversiei

Cagluen poate fi inițiat sau continuat la pacienții care ar putea necesita cardioversie. Pentru cardioversia ghidată cu ecocardiogramă transesofagiană (ETE) la pacienții netratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu Cagluen trebuie început cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie, pentru a asigura anticoagularea adecvată. Cardioversia trebuie să se efectueze la nu mai târziu de 12 ore după administrarea dozei de Cagluen în ziua procedurii.

Pentru toți pacienții supuși cardioversiei: Trebuie să se solicite confirmarea că pacientul a luat Cagluen conform prescripției, înainte de cardioversie. Deciziile cu privire la inițierea și durata tratamentului trebuie să respecte ghidurile existente pentru tratamentul cu anticoagulante la pacienții supuși cardioversiei.



Copii și adolescenți

Administrarea edoxabanului nu este recomandată la copii și adolescenți, începând de la naștere până la vârsta de 18 ani, cu eveniment confirmat de TEV (EP și/sau TVP), deoarece eficacitatea nu a fost stabilită.

Mod de administrare

Administrare orală.

Edoxabanul poate fi administrat împreună cu sau fără alimente.

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatele de Cagluen pot fi zdrobite și amestecate cu apă sau cu piure de mere și administrate imediat pe cale orală.

Ca alternativă, comprimatele de Cagluen pot fi zdrobite și dizolvate într-o cantitate mică de apă și administrate imediat prin intermediul unei sonde nazogastrice sau sonde gastrice de alimentare, după care trebuie purjate cu apă. Comprimatele zdrobite de Cagluen sunt stabile în apă și în piure de mere timp de până la 4 ore.

Mecanism de acțiune

Edoxabanul este un inhibitor foarte selectiv, direct și reversibil al FXa, serin-proteaza localizată în calea finală comună a cascadei coagulării. Edoxabanul inhibă FXa liber și activitatea protrombinazei. Inhibarea FXa în cadrul cascadei coagulării reduce generarea de trombină, prelungește timpul de coagulare și reduce riscul formării de trombi.

Precizare Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania BGP Products SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul cu DCI EDOXABANUM și DC Cagluen 30 mg comprimate filmate, Cagluen 60 mg comprimate filmate pentru indicația: *Cagluen este indicat în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥ 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 9, respectiv „Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României”.*

Solicitarea companiei BGP Products SRL are în vedere expirarea brevetului medicamentului inovativ Roteas (DCI Edoxabanum) la data prezentei evaluări, medicament inclus în HG nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor

naționale de sănătate, în sublista B: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință. DCI Edoxabanum (DC Roteas) este compensat în baza unui contract cost-volum pentru concentrațiile de 30 mg și 60 mg, conform *Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 28 cod (B01AE-B01AF): ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC), introdus prin O. nr. 3.241/800/2023 de la data de 28 septembrie 2023*, prevăzut în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 28 cod (B01AE-B01AF): ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC)

I. Indicații:

Indicație	Medicamente din clasa anticoagulantelor orale non-anti vitamina K (NOAC), concentrație	Codificare la prescriere
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc.	Apixabanum 2,5 mg și 5 mg Dabigatranum etexilat 110 mg și 150 mg Edoxabanum 30 mg și 60 mg Rivaroxabanum 15 mg și 20 mg	486
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente.	Apixabanum 2,5 mg și 5 mg Edoxabanum 30 mg și 60 mg Rivaroxabanum 15 mg și 20 mg	490
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului.	Apixabanum 2,5 mg Rivaroxabanum 10 mg	633
Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului.	Apixabanum 2,5 mg Dabigatranum etexilat 110 mg Rivaroxabanum 10 mg	638
Rivaroxabanum, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice.	Rivaroxabanum 2,5 mg	487

II. Criterii de includere în tratament:

Indicație	Criterii de includere (indiferent de medicamentul recomandat)
-----------	---

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) și cu unul sau mai mulți factori de risc cum sunt: accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA $\geq$ II).	Pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 la bărbați sau ≥ 3 la femei, calculat în modul următor: - insuficiența cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficiență cardiacă sau evidențierea unei fracții de ejeecție VS reduse sau cardiomiopatie hipertrofică) - 1 punct - hipertensiune arterială sau pacientul este sub tratament antihipertensiv - 1 punct - vârstă ≥ 75 de ani - 2 puncte - diabet zaharat (glicemie "a jeun" peste 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau tratament cu hipoglicemizante orale și/sau insulină) - 1 punct - antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor sau tromboembolism - 2 puncte - istoric de boală vasculară (stenoze semnificative ale arterelor coronare la angiografie, antecedente de infarct miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică) - 1 punct - vârstă între 65 - 74 ani - 1 punct - sex feminin - 1 punct NOAC se administrează și la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA₂DS₂-VASC ≥ 1 la bărbați sau ≥ 2 la femei, atunci când beneficiul este considerat mai mare decât riscul de către medicul practician.
Tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți	Pacienții adulți cu: - tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută; - embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută; - tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurențelor; - embolie pulmonară, pentru prevenirea recurențelor.
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului	Pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere
Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului	Pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS).	1. pacienți cu boală aterosclerotică coronariană: a) vârstă ≥ 65 ani; și b) istoric de infarct miocardic în ultimii 20 de ani SAU boală arterială coronariană multivasculară (simptomatică sau cu istoric de angină stabilă sau instabilă) SAU antecedente de intervenție coronariană percutanată multivasculară SAU antecedente de "bypass" coronarian multivascular; SAU a) vârstă < 65 ani; și b) ateroscleroză sau revascularizare în cel puțin două teritorii vasculare (cum ar fi arterele coronare, cerebrovasculare sau periferice) SAU pacienți care prezintă cel puțin doi dintre următorii factori de risc: fumat, diabet zaharat tip 2, disfuncție renală cu o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) situată în intervalul 15 - 60 ml/min, insuficiența cardiacă, accident vascular cerebral ischemic non-lacunar în antecedente (la peste o lună).

	2. pacienți cu boală arterială periferică: - antecedente de revascularizare (chirurgicală sau intervențională) membrele inferioare; SAU - antecedente de amputare din cauza bolii arteriale periferice; SAU - antecedente de claudicație intermitentă cu un indice gleznă/braț < 0,90 și/sau stenoză arterială periferică semnificativă ($\geq 50\%$), confirmată prin ultrasonografie/angiografie SAU - antecedente de revascularizare carotidiană (chirurgicală sau intervențională) sau stenoză asimptomatică, semnificativă ($\geq 50\%$), de artera carotida, confirmată prin ultrasonografie/angiografie.
--	--

III. Criterii de excludere / întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului:

- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții purtători de proteze valvulare mecanice și la pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la cei cu afecțiune hepatică asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC în sarcină și alăptare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții dializați
- Nu se recomandă administrarea NOAC în caz de sângerare activă sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformații arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulate parenterale sau cu antivitamină K, cu excepția protocoalelor de schimbare de la un anticoagulant la altul sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracționată în cursul procedurilor intervenționale;
- Administrarea NOAC trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală elective sau de o procedură intervențională cu risc scăzut sau moderat de sângerare, și cu cel puțin 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală elective sau de o procedură invazivă cu risc crescut de sângerare. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil după intervenție/procedură. Nu se recomandă terapia "punte" cu heparină (nefracționată sau cu greutate moleculară mică) după oprirea NOAC;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară.

V. Tratament: doze recomandate, mod administrare, durată

Indicație	Apixabanum	Dabigatranum etexilat	Edoxabanum	Rivaroxabanum
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc	- 5 mg (1 comprimat de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi - 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi la pacienții	- 150 mg (1 capsula de 150 mg) administrată oral de două ori pe zi - 110 mg (1 capsula de 110 mg) de două ori pe zi la pacienți cu vârsta peste 80 de ani și cei cărora li se administrează concomitent	- 60 mg (1 comprimat de 60 mg) administrată oral o dată pe zi - 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min),	- 20 mg (1 comprimat de 20 mg), administrată oral o dată pe zi - 15 mg (1 comprimat de 15 mg) o dată pe zi la pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min) - Tratament de lungă durată

	cu cel puțin 2 din următoarele caracteristici: 1) vârsta ≥ 80 de ani; 2) greutate corporală sub 60 kg; 3) creatinina serică ≥ 1.5 mg/dl - Tratament de lungă durată	verapamil - Tratament de lungă durată	greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol. - Tratament de lungă durată	
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți	- 10 mg (2 comprimate de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată din ziua 8 de 5 mg de două ori pe zi timp de minim 3 luni. În caz de TVP sau EP fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului iar doza trebuie scăzută după 6 luni la 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi.	-	- 60 mg o dată pe zi, după administrarea inițială de anticoagulante parenterale timp de cel puțin 5 zile. - 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance la creatinină 15 - 29 ml/min), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol. Durata tratamentului pentru TVP sau EP, cât și pentru prevenirea TVP / EP recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic.	- Pentru tratamentul TVP sau al EP acute, 15 mg (1 comprimat de 15 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 3 săptămâni, urmată de 20 mg o dată pe zi începând cu ziua 22, timp de minim 3 luni; - Tratamentul de scurtă durată (de cel puțin 3 luni) este recomandat la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă); - La pacienții cu TVP sau EP fără legătură cu factorii de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului, iar doza este de 20 mg (1 comprimat de 20 mg) o dată pe zi; - La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min) doza este de 15 mg de

				<i>două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă riscul de sângerare depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi.</i>
<i>Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului</i>	<i>2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 32 de zile</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 5 săptămâni</i>
<i>Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului</i>	<i>2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 10 până la 14 de zile</i>	<i>- 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg. - Tratamentul trebuie inițiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.</i>	<i>-</i>	<i>10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 2 săptămâni</i>
<i>Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană sau boală arterială periferică, cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi, în asocierea cu acid acetilsalicilic (aspirina) în doză zilnică de 75 - 100 mg - Tratament de lungă durată</i>

acid acetilsalicilic (AAS)				
----------------------------	--	--	--	--

IV. Contraindicații importante:

- Pacienții purtători de proteze valvulare mecanice și pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C pentru rivaroxabanum);
- Sarcina și alăptare;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați;
- Sângerare activă, semnificativă din punct de vedere clinic, sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformații arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale).

VI. Monitorizarea tratamentului:

- La inițierea tratamentului este obligatorie măsurarea clearance-ului creatininei (exclusiv prin formula Cockcroft-Gault). În timpul tratamentului, monitorizarea clearance-ului creatininei se face anual. La pacienții cu vârstă ≥ 75 ani sau la pacienții cu clearance de creatinină < 60 ml/min, precum și ori de câte ori există o suspiciune clinică de deteriorare a funcției renale, monitorizarea este recomandată de 3 ori pe an.
- Monitorizarea tratamentului se face mai des la pacienții la care riscul hemoragic (apreciat prin scala de risc HAS-BLED) este mai mare.
- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor de sângerare și întreruperea (temporară sau permanentă) administrării în cazul apariției de hemoragii moderate sau severe.
- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu NOAC.
- În situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la NOAC poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență, testele specifice pentru evaluarea activității anticoagulante pot fi utile.
- Administrarea de NOAC în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor embolice / aterotrombotice. În plus, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului.
- La pacienții tratați cu edoxabanum pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice.

VII. Prescriptori

Indicație	Prescriptori
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară, pneumologie, hematologie, oncologie; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului	medici din specialitatea ortopedie și traumatologie.
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de

de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS).

familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

2. ESTIMAREA IMPACTULUI BUGETAR

Având în vedere că modul de administrare al medicamentului generic Cagluen este similar cu cel al medicamentului inovativ Roteas, cele două medicamente având același DCI și aceleași indicații terapeutice, estimarea impactului bugetar în ceea ce privește costul terapiei cu medicamentul generic comparativ cu costul terapiei cu medicamentul inovativ, presupune compararea prețului cu amănuntul maximal cu TVA al celor două medicamente, exprimat fie pe ambalaj (cele două medicamente au forma de ambalare similară, cu același număr de comprimate), fie pe unitate terapeutică.

Conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 893/30.09.2025, medicamentul Roteas 30 mg comprimate filmate este condiționat în cutie cu blist. PVC/ Al x 30 compr. film., având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 340,62 lei.

Medicamentul Roteas 60 mg comprimate filmate este condiționat în cutie cu blist. PVC/ Al x 30 compr. film., având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 340,62 lei.

Tabel nr.3: Impactul bugetar

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Impact bugetar Cagluen vs. Roteas
Edoxabanum	Cagluen 30 mg	cutie x 30 cpr film	133.49 lei	4.45 lei	- 60.8%
Edoxabanum	Roteas 30 mg	cutie x 30 cpr film	340,62 lei	11,35 lei	
Edoxabanum	Cagluen 60 mg	cutie x 30 cpr film	133.49 lei	4.45 lei	- 60.8%
Edoxabanum	Roteas 60 mg	cutie x 30 cpr film	340, 62 lei	11,35 lei	

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT – unitate terapeutică

Utilizarea medicamentului generic Cagluen (pentru ambele concentrații: 30 mg, respectiv 60 mg) pentru indicația de la punctul 1.9 generează 60.8% economii față de utilizarea medicamentului inovativ Roteas, respectiv un impact bugetar negativ.

3. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 9 - Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Estimarea impactului bugetar	
1.1. Generice care au DCI compensată în Listă cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai mult de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai mult de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	30
2. Punctajul obținut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiționată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat	70*
Total	100

*Deciziile ANMDMR nr. 937/01.09.2020 și nr. 341/30.03.2021 de includere condiționată în Listă a medicamentului inovativ cu DCI Edoxabanum și DC ROTEAS 60 mg comprimate filmate și respectiv, 30 mg comprimate filmate pentru indicația „Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială nonvalvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥ 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente” (punctaj 70);

4. CONCLUZII

Conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul generic cu DCI **EDOXABANUM** și DC Cagluen 30 mg comprimate filmate, Cagluen 60 mg comprimate filmate, pentru indicația „Cagluen este indicat în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥ 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente”, întrunește **punctajul de includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm **eliminarea adnotării cu semnul „Ω”** a medicamentului cu DCI EDOXABANUM din HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, listat în cadrul sublistei B la poziția nr. 226.

Referințe bibliografice:

1. RCP Cagluen RCP_15773_15.01.25.pdf
2. RCP Roteas Roteas, INN-edoxaban
3. OMS/CNAS nr.564/499/2021
4. HG nr. 720/2008
5. OMS nr. 5994/2024

Raport finalizat în data de: 14.10.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Lavinia Popescu