

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Xarelto® (Rivaroxaban) ▼¹

– neu zugelassene Indikation –

Zugelassene Indikation

Zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin bei erwachsenen Patienten zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern.

Bewertung

In der entsprechenden Zulassungsstudie senkte der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban in Kombination mit ASS oder mit ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin nach einem ACS die kardiovaskuläre Mortalität. Die Häufigkeit von Myokardinfarkten oder Schlaganfällen wurde jedoch nicht gesenkt. Gleichzeitig erhöhte Rivaroxaban das Blutungsrisiko einschließlich intrazerebraler Blutungen, allerdings nicht die Häufigkeit tödlicher Blutungen. Der Studie werden schwere methodische Mängel vorgeworfen, weshalb diese Indikation von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA nicht zugelassen wurde. Darüber hinaus fehlen direkte Vergleiche zu Prasugrel und vor allem zu Ticagrelor. ACS-Studien mit dem Thrombininhibitor Dabigatran und dem Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban zeigten ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Vor diesem Hintergrund ist der Zusatznutzen von Rivaroxaban in der Indikation ACS derzeit zumindest fraglich.

Pharmakologie und klinische Studien

Rivaroxaban ist ein direkter Inhibitor von Faktor Xa, der oral resorbiert wird. Die Inhibition von Faktor Xa hemmt die Thrombinbildung. Dadurch wird die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt. Rivaroxaban hat keinen Einfluss auf die thrombininduzierte Plättchenaggregation, der primäre Wundverschluss bleibt intakt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban beträgt 80–100 %. Die Halbwertszeit liegt bei 7–11 Stunden. Ca. 2/3 der Dosis von Rivaroxaban werden metabolisiert, die Metabolite werden über die Niere (50 %) und die Fäzes (50 %) ausgeschieden. Ca. 1/3 der eingenommenen Dosis wird unverändert über die Niere ausgeschieden.

In der randomisierten, multizentrischen ATLAS-ACS-2-TIMI²-51-Studie wurden 15.526 Patienten mit STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina untersucht. 5174 Patienten erhielten Rivaroxaban in der Dosis 2 x 2,5 mg/d, 5176 in der Dosis 2 x 5 mg/d und 5174 ein Placebo. Rivaroxaban in der zugelassenen Dosis von 2 x 2,5 mg/d verminderte signifikant den primären Wirksamkeitseffekt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall im Vergleich zu Placebo. Bei den einzelnen Komponenten des primären Wirksamkeitseffektes war Rivaroxaban signifikant besser als Placebo in der Verminderung kardiovaskulärer Todesfälle, nicht aber von Myokardinfarkten und Schlaganfällen. Den sekundären kombinierten Endpunkt (Tod aus allen Ursachen, Myokardinfarkt und Schlaganfall) verminderte Rivaroxaban im Vergleich zu Placebo ebenso signifikant wie das Risiko einer Stentthrombose im Vergleich zu Placebo. Der primäre Sicherheitseffekt der Studie waren schwere Blutungen nach TIMI-Kriterien, mit Ausnahme von Blutungen im Zusammenhang mit koronaren Bypass-Operationen. Sie traten unter Rivaroxaban signifikant häufiger auf als unter Placebo. Tödliche Blutungen waren

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

² Thrombolysis in Myocardial Infarction

unter Rivaroxaban gegenüber Placebo nicht signifikant erhöht, intrakranielle Blutungen dagegen waren unter Rivaroxaban signifikant häufiger als unter Placebo.

Die Versagung der Zulassung für Rivaroxaban in der Indikation ACS durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA wurde insbesondere durch die Unvollständigkeit der Primärdaten der klinischen Studie begründet. In der Veröffentlichung der ATLAS-ACS-2-TIMI-51-Studie werden maximal 0,3 % der Patienten als „lost-to-follow-up“ angegeben. In den Anhörungen der FDA musste der Hersteller ein unvollständiges Follow-up für 11–13 % der Patienten eingestehen. Bei 10–11 % der Patienten war nicht bekannt, ob sie noch lebten oder schon verstorben waren. Daraus ergibt sich, dass das Ausmaß der Datenlücken größer ist als die Ereignisdifferenzen der primären Endpunkte. Stichprobenartige Überprüfungen zeigten zudem, dass mehrere Todesfälle in den Rivaroxaban-Armen nicht korrekt erfasst wurden.

Tabelle 1: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Rivaroxaban

	Rivaroxaban 2 x 2,5 mg/d	Placebo
Patienten (n)	5114	5113
kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall	313 (6,1 %)	376 (7,4 %)
HR ³ (95 % CI ⁴)	0,84 (0,72–0,97)	
p-Wert	0,020	
Gesamtmortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall	320 (6,3 %)	386 (7,5 %)
HR (95 % CI)	0,83 (0,72–0,97)	
p-Wert	0,016	
kardiovaskuläre Mortalität	94 (1,8 %)	143 (2,8 %)
HR (95 % CI)	0,66 (0,51–0,86)	
p-Wert	0,002	
Gesamtmortalität	103 (2,0 %)	153 (3,0 %)
HR (95 % CI)	0,68 (0,53–0,87)	
p-Wert	0,002	
Myokardinfarkt	205 (4,0 %)	229 (4,5 %)
HR (95 % CI)	0,90 (0,75–1,09)	
p-Wert	0,270	
Schlaganfall	46 (0,9 %)	41 (0,8 %)
HR (95 % CI)	1,13 (0,74–1,73)	
p-Wert	0,562	
Stentthrombose	61 (1,2 %)	87 (1,7 %)
HR (95 % CI)	0,70 (0,51–0,97)	
p-Wert	0,033	

³ Hazard Ratio
⁴ Konfidenzintervall

Tabelle 2: Ergebnisse zur Sicherheit von Rivaroxaban

	Rivaroxaban 2 x 2,5 mg/d	Placebo
Patienten (n)	5115	5125
schwere Blutungen nach TIMI-Definition, die nicht im Zusammenhang mit einer Bypass-Operation stehen	65 (1,3 %)	19 (0,4 %)
HR (95 % CI)	3,46 (2,08–5,77)	
p-Wert	< 0,001	
tödliche Blutungen	6 (0,1 %)	9 (0,2 %)
HR (95 % CI)	0,67 (0,24–1,89)	
p-Wert	0,450	
symptomatische intrakranielle Blutungen	14 (0,3 %)	5 (0,1 %)
HR (95 % CI)	2,83 (1,02–7,86)	
p-Wert	0,037	
Transfusion von ≥ 4 Einheiten Blut innerhalb 48 Stunden	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Alle während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen, über die bei Patienten in Phase-III-Studien mit Rivaroxaban berichtet wurden:

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Anämie (einschl. entsprechender Laborparameter), Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen (einschl. Bindehauteinblutung), Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Blutung im Gastrointestinaltrakt (einschl. Zahnfleischbluten und Rektalblutung), gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus (einschl. gelegentlicher Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschl. Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin-/Harnstoff-Anstieg im Blut), Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie), Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Thrombozythämie (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl), allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthrose, Unwohlsein, lokale Ödeme, Anstieg von Bilirubin, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut, Anstieg von LDH, Anstieg von Lipase, Anstieg von Amylase, Anstieg der GGT.

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT-Anstieg), vaskuläres Pseudoaneurysma.

Häufigkeit nicht bekannt: Kompartmentsyndrom als Folge von Blutungen, Nierenversagen/akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion, ausgelöst durch eine Blutung.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

Bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika (wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) oder HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) erhalten, wird die Anwendung von Rivaroxaban nicht empfohlen. Diese Wirkstoffe sind starke Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp und können daher die Plasmakonzentration von Rivaroxaban in einem klinisch relevanten Ausmaß erhöhen (im Mittel 2,6-fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln wie nichtsteroidale Antirheumatika

(NSARs), Acetylsalicylsäure (ASS) und Thrombozytenaggregationshemmer behandelt werden. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine angemessene prophylaktische Behandlung in Erwägung gezogen werden. Nach einem akuten Koronarsyndrom sollten Patienten, die mit Rivaroxaban und ASS oder Rivaroxaban und ASS plus Clopidogrel/Ticlopidin behandelt werden, nur dann gleichzeitig mit NSARs behandelt werden, wenn der Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt.

Kontraindikation:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Klinisch relevante akute Blutungen.
- Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C.
- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Phenprocoumon, Warfarin, Apixaban, Dabigatran etc.), außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie auf oder von Rivaroxaban oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten.
- Gleichzeitige Behandlung nach ACS mit einer plättchenhemmenden Behandlung bei Patienten mit anamnestischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA).

Warnhinweise:

Hinweise zur sicheren Anwendung

Zur Gewährleistung einer sicheren und wirksamen Anwendung von Rivaroxaban wurde dem pharmazeutischen Hersteller von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auferlegt, allen verordnenden Ärzten Schulungsmaterial bzw. indikationsspezifische Ratgeber sowie einen Patientenausweis, der beim erstmaligen Verordnen von Rivaroxaban jedem Patienten ausgehändigt werden soll, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial soll das Bewusstsein für das potenzielle Blutungsrisiko während einer Behandlung mit Rivaroxaban erhöhen und eine Anleitung zum Umgang mit diesem Risiko geben.

Die Behandlung in Kombination mit anderen Plättchenhemmern, wie z. B. Prasugrel oder Ticagrelor, wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Blutungsrisiko

Rivaroxaban wird nicht bei Patienten empfohlen, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, wie z. B. bei

- angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen
- nicht eingestellter schwerer arterieller Hypertonie
- aktiver ulzerativer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts
- vaskulärer Retinopathie
- Bronchiektasien oder pulmonaler Blutung in der Anamnese.

Die mit einem kalibrierten, quantitativen Anti-Faktor-Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel können hilfreich sein, klinische Entscheidungen zu treffen, z. B. bei Überdosierung und Notfalloperationen.

Patienten mit anamnestischem Schlaganfall oder TIA

Rivaroxaban 2,5 mg ist kontraindiziert zur Behandlung nach einem ACS bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Anamnese. Es wurden einige ACS-Patienten mit anamnestischem Schlaganfall oder TIA untersucht, die wenigen verfügbaren Daten zur Wirksamkeit weisen aber darauf hin, dass diese Patienten nicht von der Behandlung profitieren.

Chirurgische und invasive interventionelle Eingriffe

Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig sind, sollte Rivaroxaban mindestens 12 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden. Wenn der Patient sich einer geplanten Operation unterziehen muss und eine plättchenhemmende Wirkung unerwünscht ist, sollten Thrombozytenaggregationshemmer entsprechend der Verschreibungsinformation des Herstellers abgesetzt

werden. Falls der Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber der Notwendigkeit des Eingriffs abgewogen werden. Rivaroxaban sollte nach dem invasiven Verfahren oder der chirurgischen Intervention möglichst bald wieder eingenommen werden, wenn die klinische Situation dies erlaubt.

Umstellung auf eine Antikoagulation in therapeutischer Dosierung

Ergibt sich während einer Behandlung mit 2 x 2,5 mg Rivaroxaban eine Indikation zu einer höher dosierten Antikoagulation (z. B. nicht valvuläres Vorhofflimmern, akute Thrombose), kann dies durch Erhöhung der Rivaroxaban-Dosis oder Umstellung auf ein anderes direktes orales Antikoagulum in der für die jeweilige Indikation zugelassenen Dosierung erreicht werden. Alternativ ist auch die Umstellung auf einen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) möglich. In der Eindosierungsphase sollte Rivaroxaban (2 x 2,5 mg) zunächst fortgeführt werden und ab Erreichen eines INR-Werts von > 2 beendet werden. Die INR-Bestimmungen in der Eindosierungsphase sollten jeweils im Talspiegel erfolgen, um Interferenzen zwischen Rivaroxaban und der INR-Bestimmung zu vermeiden. Diese Empfehlung leitet sich aus den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Kenndaten beider Antikoagulanzen ab. Klinische Daten liegen dazu bisher nicht vor. In jedem Fall sollte bei Einleitung einer höherdosierten Antikoagulationstherapie die Indikation zur Fortführung einer dualen thrombozytenfunktionshemmenden Therapie kritisch geprüft und wenn möglich auf eine Monotherapie reduziert werden, um das Blutungsrisiko zu minimieren.

Umstellung von parenteral verabreichten Antikoagulanzen auf Rivaroxaban

Bei Patienten, die momentan ein parenterales Antikoagulum bekommen, sollte mit Rivaroxaban 0–2 Stunden vor dem Zeitpunkt der nächsten geplanten Verabreichung des parenteralen Arzneimittels (z. B. niedermolekulare Heparine) oder zum Zeitpunkt des Absetzens eines kontinuierlich verabreichten parenteralen Arzneimittels (z. B. intravenös verabreichtes UFH) begonnen werden. Es muss berücksichtigt werden, dass eine Dosierung von 2 x 2,5 mg Rivaroxaban der Gabe eines parenteralen Antikoagulum weder in prophylaktischer noch in therapeutischer Dosierung gleichwertig ist.

Umstellung von Rivaroxaban auf parenteral verabreichte Antikoagulanzen

Ergibt sich bei einem Patienten, der mit 2 x 2,5 mg Rivaroxaban behandelt wird, eine Indikation zur prophylaktischen oder therapeutischen parenteralen Antikoagulation, sollte diese unverzüglich eingeleitet werden.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Xarelto® (Rivaroxaban)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] 50–80 ml/min): Keine Dosisanpassung. Mittelschwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 30–49 ml/min): Keine Dosisanpassung. Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl < 15 ml/min): Anwendung nicht empfohlen. Rivaroxaban sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden, die gleichzeitig CYP3A4-Hemmer erhalten (z. B. Clarithromycin, Telithromycin), da dies zu einer erhöhten Konzentration von Rivaroxaban führen kann.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B + C.
Anwendung bei Schwangeren	Keine Anwendung.
Anwendung bei Stillenden	Keine Anwendung.

Dosierung und Kosten

Xarelto® (Rivaroxaban)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag¹	Kosten pro Jahr [€]²
Filmtabletten	2 x 2,5 mg + ASS (+ evtl. Clopidogrel oder Ticlopidin)	1420,82 + ASS (+ evtl. Clopidogrel oder Ticlopidin)

Stand Lauertaxe: 15.11.2014

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat).

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Xarelto®](#), erschienen am 24.06.2013.