

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Xarelto® (Rivaroxaban)

– neu zugelassene Indikation –

### Indikation

Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

### Bewertung

Die initiale therapeutische Antikoagulation mit einem niedermolekularen oder synthetischen Heparin in therapeutischer Dosierung mit nachfolgender längerfristiger Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten (VKA) gilt als Standard in der Behandlung und Rezidivprophylaxe der TVT und LE. Bei Behandlungszeiten bis zu drei Monaten ist Rivaroxaban durch den Wegfall eines regelmäßigen Monitorings leichter handhabbar, allerdings kann die fehlende Kontrollierbarkeit des Gerinnungsstatus auch von Nachteil sein. In der Anwendung ab drei Monaten müssen die erheblich höheren Therapiekosten berücksichtigt werden. Auch bei Patienten mit schwieriger INR-Einstellung trotz guter Compliance oder bei Patienten, die für eine INR-Testung nicht geeignet sind, stellt Rivaroxaban eine Alternative dar. Insgesamt war das Auftreten von Blutungen unter Rivaroxaban etwas geringer als unter VKA. Ein Nachteil ist jedoch, dass für Rivaroxaban kein spezifisches Antidot zur Verfügung steht. Daher ist Rivaroxaban nicht per se die bessere Alternative bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko. Die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen. Das Blutungsrisiko wird durch die gleichzeitige Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern, wie z. B. Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel stark erhöht. Deshalb sollte die Indikation für die gleichzeitige Gabe von Rivaroxaban und Thrombozytenfunktionshemmern so restriktiv wie möglich gestellt werden.

### 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 einer randomisierten, doppelblinden Studie mit 3449 Patienten mit TVT ohne symptomatische LE (Einstein-DVT) erhielten 1731 Patienten Rivaroxaban und 1718 Patienten Enoxaparin/Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Der INR-Wert lag bei durchschnittlich 60,3 % der Zeit der mittleren Behandlungsdauer von 189 Tagen im therapeutischen Bereich (INR 2–3). Primärer Wirksamkeitsendpunkt war ein Wiederauftreten von venösen Thromboembolien (Rezidiv-TVT sowie tödliche und nicht tödliche LE). Dieser Endpunkt wurde unter Rivaroxaban bei 36 (2,1 %) und unter Enoxaparin/VKA bei 51 (3,0 %) Patienten erreicht ( $p < 0,0001$  – Test auf Nicht-Unterlegenheit; Hazard Ratio [HR] 0,680 [0,443–1,042];  $p = 0,076$  – Test auf Überlegenheit). Der primäre Sicherheitsendpunkt (schwere Blutungen zusammen mit klinisch relevanten „Non-major“-Blutungen) ereignete sich in beiden Gruppen bei jeweils 8,1 % ( $n = 139$  bzw.  $n = 138$ ) der Patienten. Der prädefinierte therapeutische Gesamtnutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungen) zeigte eine HR von 0,67 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,47–0,95);  $p = 0,027$ ) zugunsten von Rivaroxaban.

In der Einstein-LE-Studie erhielten 4833 Patienten mit akuter symptomatischer Lungenembolie randomisiert entweder Rivaroxaban oder Enoxaparin in Kombination mit einem VKA (Warfarin oder Acenocoumarol). Primärer Wirksamkeitsendpunkt waren symptomatische rezidivierende venöse Thromboembolien, zusammengesetzt aus tiefen Venenthrombosen sowie tödlichen und nicht tödlichen Lungenembolien. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein Wiederauftreten von venösen Thromboembolien (Rezidiv-TVT sowie tödliche und nicht-tödliche LE), primärer Sicherheitsendpunkt war eine schwere oder klinisch relevante Blutung kleineren Ausmaßes. Der INR-Wert lag bei durchschnittlich 63 % der Zeit der mittleren Behandlungsdauer von 215 Tagen im therapeutischen Bereich (INR 2–3). Rivaroxaban war hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes gegenüber Enoxaparin/VKA nicht unterlegen ( $p = 0,0026$  – Test auf Nicht-Unterlegenheit; HR 1,123 [0,749–1,684]). Der prädefinierte therapeutische Gesamtnutzen (primärer Wirksamkeitsendpunkt plus schwere Blutungen) zeigte eine HR von 0,849 (95 % CI 0,633–1,139;  $p = 0,275$ ). Der primäre Sicherheitsendpunkt trat bei 10,3 % der Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 11,4 % im Standardarm auf (HR 0,90; 95 % CI 0,76–1,07;  $p = 0,23$ ). Eine schwere Blutung war im Rivaroxaban-Arm mit 26 Patienten (1,1 %) signifikant geringer (HR 0,49; 95 % CI 0,31–0,79;  $p = 0,003$ ) als im Standardarm (52 Patienten; 2,2 %).

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**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-Anstieg im Blut, 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, sich unwohl fühlen (inkl. Unpässlichkeit), 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:

Rivaroxaban sollte wegen erhöhtem Blutungsrisiko nicht gleichzeitig mit CYP3A4-Inhibitoren wie den Azolantimykotika Ketoconazol und Itraconazol oder HIV-Proteasehemmern eingenommen werden. Starke CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin und Johanniskraut vermindern die Wirkung von Rivaroxaban.

### Kontraindikationen:

- 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.

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

### Warnhinweise:

- Ein potenziell erhöhtes Blutungsrisiko ist zu beachten bei:
  - angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen,
  - nicht eingestellter, schwerer arterieller Hypertonie,
  - aktiver ulzerativer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts,
  - kürzlich aufgetretenen Ulcera im Gastrointestinaltrakt,
  - vaskulärer Retinopathie,
  - kürzliche intrakranielle oder intrazerebrale Blutung,
  - intraspinalen oder intrazerebralen Gefäßanomalien,
  - kürzlich durchgeführten Operationen am Gehirn, Rückenmark oder Auge,
  - Bronchiektasie oder pulmonale Blutung in der Anamnese.

### 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.
- Patienten sind aufzuklären über:
  - Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist,
  - die Bedeutung der Therapieadhärenz,
  - die Erfordernis, die 15 mg bzw. 20 mg Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen,
  - die Notwendigkeit, den Patientenausweis zu jeder Zeit bei sich zu tragen,
  - die Notwendigkeit, vor jeglicher Operation oder invasivem Eingriff den behandelnden Arzt auf die Einnahme von Rivaroxaban hinzuweisen.
- Der Patientenausweis soll die folgenden wichtigsten Sicherheitshinweise enthalten:
  - Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist,
  - die Bedeutung der Therapieadhärenz,
  - die Erfordernis, die 15 mg bzw. 20 mg Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen,
  - die Notwendigkeit, den Patientenausweis zu jeder Zeit bei sich zu tragen,
  - die Notwendigkeit, vor jeglicher Operation oder invasivem Eingriff den behandelnden Arzt auf die Einnahme von Rivaroxaban hinzuweisen.

### Vorgehen bei Blutungen unter Rivaroxaban

- geringfügige Blutung
  - lokale hämostatische Maßnahmen: mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch
  - Wirkspiegelkontrolle
  - Therapiepause und/oder Dosisanpassung
- relevante Blutung
  - lokale hämostatische Maßnahmen: mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch, evtl. chirurgische Intervention oder Wundversorgung
  - Rivaroxaban absetzen
  - Wirkspiegelkontrolle
  - Flüssigkeitsersatz (ausreichende Diurese!)
  - Desmopressin (DDAVP) 0,3 µg/kg KG (einmalig) und Tranexamsäure (3 x 1 g oder 20 mg/kg KG 4 x täglich)
- bedrohliche Blutung
  - Maßnahmen wie bei geringfügiger und relevanter Blutung
  - 50 IE/kg KG PPSB (Prothrombin-Prokonvertin-Stuart-Prower-Factor-Antihämophiles Globulin B)
  - wenn durch die Gabe von PPSB keine ausreichende Blutstillung erreicht wurde, Therapieversuch mit 100 µg (5 kIE)/kg KG rekombinanter Faktor VIIa (Novoseven®)
  - Rivaroxaban ist nicht dialysierbar

## Chirurgische und invasive interventionelle Eingriffe

Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, sollte Rivaroxaban mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden, falls dies möglich ist und der Arzt es aus klinischer Sicht vertreten kann.

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, falls die klinische Situation dies erlaubt und eine angemessene Hämostase eingesetzt hat.

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

<b>Xarelto® (Rivaroxaban)</b>	
<b>Ältere Patienten</b>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Keine Zulassung.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Leichte Nierenfunktionsstörung (CrCl 50–80 ml/min): Keine Dosisanpassung erforderlich.  Mittelschwere (CrCl 30–49 ml/min) oder schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min): Die empfohlene Dosis beträgt 15 mg einmal täglich.  CrCl < 15 ml/min: Anwendung wird 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.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	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.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Keine Anwendung.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Keine Anwendung.

## Dosierung und Kosten

<b>Xarelto® (Rivaroxaban)</b>		
<b>Darreichungsform</b>	<b>Dosis<sup>1</sup></b>	<b>Kosten für 3 Monate [€]<sup>2,3</sup></b>
Filmtabletten 15 mg, 20 mg	Tag 1–21: 2 x 15 mg/d ab Tag 22: 1 x 20 mg/d	364,28

Stand Lauerfaxe: 01.07.2013

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation (PI); <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; <sup>3</sup>Kostenberechnung für die ersten drei Behandlungsmonate. Angaben zur Umstellung auf/von Rivaroxaban sind der PI zu entnehmen.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Xarelto®](#), erschienen am 05.02.2013.

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