

RIVAROXABAN HCS

HCP-Leitfaden

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken

– Angehörige der Gesundheitsberufe

Rivaroxaban HCS Filmtabletten

Der Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe enthält Informationen zur Anwendung von Rivaroxaban, um das Blutungsrisiko während der Behandlung mit Rivaroxaban zu minimieren und dient der Risikominimierung. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Ärzte*, die Rivaroxaban verschreiben und bei Patienten anwenden, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

In diesem Leitfaden wird bei Nennung der pharmazeutischen Darreichungsform zur besseren Übersichtlichkeit anstelle des Begriffes „Filmtablette“ die allgemeine Angabe „Tablette“ (Tabl.) verwendet.

Bitte lesen Sie vor einer Verschreibung ebenfalls die aktuelle Fachinformation/Gebrauchsinformation für Rivaroxaban HCS.

Patientenkarte zur sicheren Anwendung

Jedem Patienten, dem Rivaroxaban HCS (Rivaroxaban) verschrieben wurde, wird eine Patientenkarte in der Produktverpackung zur Verfügung gestellt. Informieren Sie den Patienten oder die Betreuungsperson über die Bedeutung und die Folgen einer Behandlung mit Antikoagulanzien sowie über die Notwendigkeit der Therapieinhaltung, über Anzeichen für eine Blutung und darüber, wann ärztlicher Rat eingeholt werden sollte.

Die Patientenkarte informiert Ärzte und Zahnärzte über die Antikoagulationsbehandlung des Patienten und enthält Notfallkontaktinformationen. Der Patient* sollte angewiesen werden, die Patientenkarte ständig bei sich zu tragen und jedem medizinischen Fachpersonal vorzuzeigen.

Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, BASG erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Rivaroxaban verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

* Für eine bessere Lesbarkeit wird in dieser Broschüre überwiegend die männliche Form verwendet („Arzt“ beinhaltet auch „Ärztin“, usw.). Im Allgemeinen, bei nicht geschlechtsspezifischen Aussagen, beinhaltet „Patient“ auch „Patientin“

Inhaltsverzeichnis

• Leitfaden für Verschreibende	Seite 3
• Patienten-Informationskarte	Seite 3
• Dosierungsempfehlungen	Seite 4
• Schlaganfallprävention bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern	Seite 6
- Patienten mit Nierenfunktionsstörung	Seite 6
- Behandlungsdauer	Seite 6
- Vergessene Dosis	Seite 7
- Patienten nach PCI mit Stentimplantation	Seite 7
- Patienten bei Kardioversion	Seite 7
• Behandlung von TVT und LE sowie Vorbeugung von rezidivierenden VTE bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen	Seite 7
- Patienten mit Nierenfunktionsstörung	Seite 10
- Behandlungsdauer	Seite 11
- Vergessene Dosis	Seite 12
• Vorbeugung atherothrombotischer Ereignisse bei KHK/pAVK-Patienten mit hohem ischämischen Risiko	Seite 13
- Patienten mit Nierenfunktionsstörung	Seite 13
- Behandlungsdauer	Seite 13
- Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	Seite 14
- Vergessene Dosis	Seite 14
• Vorbeugung atherothrombotischer Ereignisse nach ACS mit erhöhten kardialen Biomarkern	Seite 15
- Patienten mit Nierenfunktionsstörung	Seite 15
- Behandlungsdauer	Seite 15
- Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	Seite 16
- Vergessene Dosis	Seite 16
• Vorbeugung venöser Thromboembolien bei elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen	Seite 17
- Behandlungsdauer	Seite 17
- Vergessene Dosis	Seite 17
- Einnahmehinweise (orale Einnahme)	Seite 17
• Perioperatives Management	Seite 17
• Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion	Seite 18
• Umstellung von VKA auf Rivaroxaban	Seite 19
• Umstellung von Rivaroxaban auf VKA	Seite 19
• Umstellung von parenteralen Antikoagulanzen auf Rivaroxaban	Seite 20
• Umstellung von Rivaroxaban auf parenterale Antikoagulanzen	Seite 20
- Patientengruppen mit erhöhtem Blutungsrisiko	Seite 21
- Patienten mit Nierenfunktionsstörung	Seite 22
- Patienten mit gleichzeitiger Einnahme anderer Arzneimittel	Seite 22
- Patienten mit weiteren Blutungsrisiken	Seite 23
• Patienten mit Krebs	Seite 23
- Weitere Kontraindikationen	Seite 23
• Schwangerschaft und Stillzeit	Seite 23
- Überdosierung	Seite 23
- Gerinnungstests	Seite 24

Dosierungsempfehlungen

- Rivaroxaban 15 mg und 20 mg Tabletten sind mit einer Mahlzeit einzunehmen.
- Rivaroxaban 2,5 mg und 10 mg Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dosierungsübersicht für Erwachsene

Dosierungsübersicht für Erwachsene Indikationen ¹	Dosierungen ¹	Zusatzinformationen ¹
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren (siehe Abschnitt I)	Rivaroxaban 20 mg, 1 x täglich 1 Tabl.	<p>Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer KrCl von 15–49 ml/min Rivaroxaban 15 mg, 1 x täglich 1 Tabls.</p> <p>Bei PCI mit Stenteinsatz für max. 12 Monate: Rivaroxaban 15 mg, 1 x täglich 1 Tabl. + P2Y12-Hemmer (z. B. Clopidogrel)</p> <p>Rivaroxaban 10 mg, 1 x täglich 1 Tabl. + P2Y12-Hemmer (z. B. Clopidogrel) bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer KrCl von 30–49 ml/min</p>
Behandlung von Tiefen Venen-Thrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE)† sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LET (siehe Abschnitt IIa)	<p>Initialbehandlung, Tag 1–21: Rivaroxaban 15 mg, 2 x täglich 1 Tabl.</p> <p>Erhaltungstherapie, ab Tag 22: Rivaroxaban 20 mg, 1 x täglich 1 Tabl.</p> <p>Verlängerte Erhaltungstherapie, ab Monat 7: Rivaroxaban 10 mg, 1 x täglich 1 Tabl.</p>	<p>Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer KrCl von 15–49 ml/min#, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko höher ist als das Rezidivrisiko, sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden:</p> <p>Erhaltungstherapie, ab Tag 22: Rivaroxaban 15 mg, 1 x täglich 1 Tabl.</p> <p>Verlängerte Erhaltungstherapie, ab Monat 7, bei hohem VTE-Rezidivrisiko: <ul style="list-style-type: none"> • schwerwiegende Komorbiditäten (z. B. Tumorerkrankungen) • rezidivierende TVT oder LE Rivaroxaban 20 mg, 1 x täglich 1 Tabl.</p>

Dosierungsübersicht für Erwachsene ff.

Dosierungsübersicht für Erwachsene Indikationen ¹	Dosierungen ¹	Zusatzinformationen ¹
Prophylaxe venöser Thrombo-embolien (VTE) nach elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatz	Rivaroxaban 10 mg, 1 x täglich 1 Tabl.	
Operation (siehe Abschnitt III)		
Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei koronarer Herz-erkrankung (KHK) und/oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) (siehe Abschnitt IV.)	Rivaroxaban 2,5 mg, 2 x täglich 1 Tabl.	zusätzlich zu 75–100 mg ASS/Tag
Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern (siehe Abschnitt V)	Rivaroxaban 2,5 mg, 2 x täglich 1 Tabl.	zusätzlich zur Plättchenhemmung (75–100 mg ASS / Tag allein oder plus 75 mg Clopidogrel / Tag oder übliche Tagesdosis Ticlopidin)

1.Für umfassende Informationen über Rivaroxaban beachten Sie bitte die aktuellen Fachinformationen

Bei KrCl 15 – 29 ml/min mit Vorsicht anwenden; nicht empfohlen bei KrCl < 15 ml/min ** Nicht empfohlen bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen

Dosierungsübersicht für Kinder¹

Rivaroxaban- Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Indikation	Körpergewicht (kg)		Dosierungsschema (mg)		Tagesgesamtdosis (mg)
	Min	Max	1 x tägl		
Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Reifgeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulations-therapie (siehe Abschnitt IIa)	30	< 50	15*	mg	15 mg
	≥ 50		20*	mg	20 mg

1.Für umfassende Informationen über Rivaroxaban beachten Sie bitte die aktuellen Fachinformationen

*Die Dosierungen 15mg 1x täglich und 20mg 1x täglich können auch als Tabletten gegeben werden

I) Schlaganfall-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren

Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, früherer Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA) beträgt 20mg 1 x täglich.

DOSIERUNGSSCHEMA FÜR ERWACHSENE DAUERTHERAPIE

Rivaroxaban
20 mg | 1 mal täglich*

Einnahme erfolgt mit einer Mahlzeit

* Empfohlenes Dosierungsschema für Patienten mit Vorhofflimmern und moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit moderater (Kreatinin-Clearance (CrCl) 30–49 ml/min) oder schwerer (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) Nierenfunktionsstörung beträgt die empfohlene Dosis 15 mg x täglich.

Rivaroxaban ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min) mit Vorsicht anzuwenden und wird bei Patienten mit Kreatinin-Clearance CrCl < 15 ml/min nicht empfohlen.

Rivaroxaban ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die die Plasmakonzentration von Rivaroxaban erhöhen.

Dauer der Therapie

Die Therapie mit Rivaroxaban sollte über längere Zeit hinweg fortgesetzt werden, vorausgesetzt, der Nutzen der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien überwiegt das mögliche Blutungsrisiko.

Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen.

Vergessene Einnahme

Wird eine Dosis vergessen, sollte Rivaroxaban sofort eingenommen werden. Am folgenden Tag ist die Einnahme wie gewohnt fortzusetzen. Eine doppelte Dosis am selben Tag sollte nicht eingenommen werden, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI (perkutane Koronarintervention) mit Stentimplantation unterziehen

Bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die eine orale Antikoagulation benötigen und sich einer Perkutane Koronarintervention PCI mit Stentimplantation unterziehen, gibt es begrenzte Erfahrungen mit einer reduzierten Dosis von 15 mg Rivaroxaban 1 x täglich (oder 10 mg Rivaroxaban 1 x täglich bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung [Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min]) in Kombination mit einem P2Y12-Inhibitor für die Dauer von maximal 12 Monaten.

Patienten, die kardiovertiert werden sollen

Bei Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, kann die Behandlung mit Rivaroxaban begonnen oder fortgesetzt werden. Wenn sich die Kardioversionsstrategie auf eine transösophageale Echokardiografie (TEE) stützt, sollte die Rivaroxaban-Behandlung bei Patienten, die bisher nicht mit Antikoagulanzen behandelt wurden, spätestens 4 Stunden vor der Kardioversion begonnen werden, um eine adäquate Antikoagulation sicherzustellen.

Für jeden Patienten sollte vor der Kardioversion die Bestätigung eingeholt werden, dass Rivaroxaban wie verschrieben eingenommen wurde. Bei Entscheidungen bezüglich Therapiebeginn und Therapiedauer sollten etablierte Leitlinienempfehlungen zum Umgang mit Antikoagulanzen bei Patienten, die kardiovertiert werden, in Betracht gezogen werden.

II) Behandlung von Tiefen Venen-Thrombose (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierender TVT und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen.

Erwachsene

Erwachsene Patienten erhalten zur Initialbehandlung der akuten TVT und LE **15 mg 2 x täglich** während der ersten 3 Wochen, gefolgt von **20 mg 1 x täglich** für die Weiterbehandlung bzw. Rezidivprophylaxe. Wenn eine verlängerte Prophylaxe einer rezidivierenden TVT oder LE angezeigt ist (nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie für eine TVT oder LE), beträgt die empfohlene Dosis **10 mg 1 x täglich**.

Bei Patienten, bei denen das Risiko einer rezidivierenden TVT oder LE als hoch eingeschätzt wird, wie z. B. bei Patienten mit komplizierten Komorbiditäten, oder bei Patienten, bei denen unter der verlängerten Prophylaxe mit Rivaroxaban 10 mg 1 x täglich eine rezidivierende TVT oder LE aufgetreten ist, sollte eine Dosierung von Rivaroxaban **20 mg 1 x täglich** in Erwägung gezogen werden.

Rivaroxaban 10 mg wird nicht empfohlen für die Initialbehandlung der TVT oder LE in den ersten 6 Monaten.

II) Behandlung von Tiefen Venen-Thrombose (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierender TVT und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen. ff.

DOSIERUNGSSCHEMA FÜR ERWACHSENE

Tag 1-21

Rivaroxaban
15 mg
2 x täglich

Ab Tag 22

Rivaroxaban
20 mg
1 x täglich*

Nach Abschluss von mind. 6 Monaten

Rivaroxaban
10 mg oder Rivaroxaban
1 x täglich* 20 mg
 1 x täglich*

Bei Patienten mit hohem Risiko für ein Wiederauftreten von TVT oder LE (z. B. bei komplexen Begleiterkrankungen oder erneutem Auftreten unter verlängerter Prävention mit 10 mg täglich) sollte Rivaroxaban 20 mg einmal täglich* in Erwägung gezogen werden.

Rivaroxaban 10 mg: Einnahme mit oder ohne Nahrung möglich

Rivaroxaban 15/20 mg: MUSS mit Nahrung eingenommen werden

* Empfohlenes Dosierungsschema für Patienten mit TVT/LE und moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung – siehe nächste Seite

IIa) Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) und Rezidiv Prävention bei Kindern und Jugendlichen

Kinder

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis zu einem Alter von < 18 Jahren sollte die Behandlung mit der geeigneten Formulierung von Rivaroxaban nach ≥ 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie begonnen werden. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht.

Bei Reifgeborenen bis zu einem Alter von < 6 Monaten, die nach ≥ 37 Schwangerschaftswochen geboren wurden, $\geq 2,6$ kg wiegen und seit ≥ 10 Tagen oral ernährt werden, sollte die Behandlung mit Rivaroxaban Suspension zum Einnehmen nach ≥ 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie begonnen werden. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht.

Bei Kindern und Jugendlichen, die ≥ 30 kg wiegen, können Rivaroxaban Tabletten oder die Suspension zum Einnehmen 1 x täglich verabreicht werden. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht (15 mg Tabletten bei Kindern und Jugendlichen, die 30 bis < 50 kg wiegen, 20 mg Tabletten bzw. Kapseln bei Kindern und Jugendlichen, die ≥ 50 kg wiegen). Bei Kindern mit einem Körpergewicht von 2,6 kg bis < 30 kg sollte nur die Suspension zum Einnehmen verwendet werden. Die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung richtet sich nach dem Körpergewicht.

Wenn die Suspension zum Einnehmen verordnet wird, sollte der Patient oder die Betreuungsperson über die Rekonstitution und Dosierung aufgeklärt werden.

Hinweis zur Suspension:

Patienten oder Betreuer müssen die Gebrauchsanweisung sorgfältig lesen und befolgen. Die verschreibende Person sollte das gewichtsspezifische Dosierungsvolume und die Einnahmehäufigkeit erläutern. Bei Abgabe muss der Apotheker die verschriebene Dosis auf der Verpackung notieren.

! Rivaroxaban HCS ist nicht als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhältlich.

Empfohlene Dosis für Rivaroxaban bei pädiatrischen Patienten von Reifgeborenen (nach mindestens 10-tägiger oraler Ernährung und mit einem Gewicht von mindestens 2,6 kg) bis zu Kindern unter 18 Jahren

Darreichungsform	Körpergewicht(kg)		Dosierungsschema [mg] (1 mg Rivaroxaban = 1 ml Suspension**)			Tagesgesamtdosis [mg] (1 mg Rivaroxaban = 1 ml Suspension**)	Passende blaue Spritze zur Verabreichung der Suspension**
	Min	Max	1 x tägl.	2 x tägl	3 x tägl		
Suspension** zum Einnehmen	2.6	< 3			0.8 mg	2.4 mg	1 mL
	3	< 4			0.9 mg	2.7 mg	1 mL
	4	< 5			1.4 mg	4.2 mg	5 mL
	5	< 7			1.6 mg	4.8 mg	5 mL
	7	< 8			1.8 mg	5.4 mg	5 mL
	8	< 9			2.4 mg	7.2 mg	5 mL
	9	< 10			2.8 mg	8.4 mg	5 mL
	10	< 12			3.0 mg	9.0 mg	5 mL
	12	< 30		5 mg		10 mg	5 mL or 10 mL
Tabletten oder Suspension** zum Einnehmen	30	<50	15 mg			15 mg	10 mL
	≥50		20 mg			20 mg	10 mL

Hinweis:

Das Körpergewicht des Kindes muss regelmäßig kontrolliert und die Dosis angepasst werden – besonders bei Kindern <12 kg.

Die Anwendung wird nicht empfohlen für Kinder bis zu einem Alter von < 6 Monaten, die

- nach < 37 Schwangerschaftswochen geboren wurden oder
- < 2,6 kg wiegen oder
- seit < 10 Tagen oral ernährt werden,

da die Dosis von Rivaroxaban bei diesen Patientenpopulationen nicht zuverlässig bestimmt werden kann und nicht untersucht wurde.

** Rivaroxaban HCS ist nicht als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhältlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Erwachsene:

Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit **moderater (Kreatinin Clearance 30–49 ml/min)** oder **schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin Clearance 15–29 ml/min)** sollten **in den ersten 3 Wochen mit 15 mg 2 x täglich behandelt werden.**

Anschließend in der Phase der Erhaltungstherapie, ist die empfohlene: **20 mg 1 x täglich.** Eine Dosisreduktion von **20 mg 1 x täglich auf 15 mg 1 x täglich** sollte in Erwägung gezogen werden, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko des Patienten höher ist als das Risiko für rezidivierende TVT und LE.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden.

Die Anwendung bei Patienten mit einem Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen.

Bei 10 mg einmal täglich (nach ≥6 Monaten) ist keine Dosisanpassung nötig. Rivaroxaban sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen.

Kinder:

Für Kinder ≥ 1 Jahr mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate 50–80 ml/min/1,73 m²) ist gemäß den Daten zu Erwachsenen und begrenzten Daten zu pädiatrischen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Anwendung von Rivaroxaban wird nicht empfohlen für Kinder ≥ 1 Jahr mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²), da keine klinischen Daten vorliegen.

Für Kinder < 1 Jahr soll die Nierenfunktion anhand des Serumkreatinins bestimmt werden, nicht anhand der GFR.

Die Anwendung von Rivaroxaban bei Kindern < 1 Jahr mit Serumkreatininwerten über dem 97,5. Perzentil wird nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen.

Referenzwerte für Serumkreatinin bei Kindern unter 1 Jahr (Boer et al., 2010)

Alter	97,5. Perzentil für Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	97,5. Perzentil für Kreatinin (mg/dl)
Tag 1	81	0,92
Tag 2	69	0,78
Tag 3	62	0,70
Tag 4	58	0,66
Tag 5	55	0,62
Tag 6	53	0,60
Tag 7	51	0,58
Woche 2	46	0,52
Woche 3	41	0,46
Woche 4	37	0,42
Monat 2	33	0,37
Monat 3	30	0,34
Monat 4-6	30	0,34
Monat 7-9	30	0,34
Monat 10-12	32	0,36

Dauer der Therapie

Erwachsene:

Die Therapiedauer sollte, nach sorgfältiger Abwägung zwischen dem Nutzen der Behandlung und dem Risiko für Blutungen, individuell angepasst werden.

Eine kurze Therapiedauer (mindestens 3 Monate) sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen die TVT oder LE durch schwerwiegende, vorübergehende Risikofaktoren (z. B. kürzlich durchgeführte größere Operation oder Trauma) hervorgerufen wurde.

Eine längere Therapiedauer sollte bei Patienten mit provoziertem TVT oder LE, die nicht durch schwerwiegende, vorübergehende Risikofaktoren hervorgerufen wurde, bei Patienten mit unprovokiertem TVT oder LE oder bei Patienten, die eine Vorgeschichte mit rezidivierenden TVT oder LE haben, in Erwägung gezogen werden.

Kinder:

Alle Kinder, außer Kinder < 2 Jahren mit katheterbedingter Thrombose.

Die Behandlung sollte über mindestens 3 Monate erfolgen. Die Behandlung kann auf bis zu 12 Monate ausgedehnt werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Das Nutzen-RisikoVerhältnis einer über 3 Monate hinaus fortgesetzten Therapie sollte individuell beurteilt werden, wobei das Risiko für eine rezidivierende Thrombose gegen das potenzielle Blutungsrisiko abzuwägen ist.

Kinder < 2 Jahren mit katheterbedingter Thrombose.

Die Behandlung sollte über mindestens 1 Monat erfolgen. Die Behandlung kann auf bis zu 3 Monate ausgedehnt werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Das Nutzen-RisikoVerhältnis einer über 1 Monat hinaus fortgesetzten Therapie sollte individuell beurteilt werden, wobei das Risiko für eine rezidivierende Thrombose gegen das potenzielle Blutungsrisiko abzuwägen ist.

Vergessene Einnahme

Erwachsene:

Behandlungsphase mit 15mg 2 x täglicher Einnahme (Tag 1-21):

Wenn eine Einnahme vergessen wurde, sollte der Patient Rivaroxaban sofort einnehmen, um die 30-mg-Rivaroxaban-Tagesdosis sicherzustellen, auch wenn dies bedeutet, 2 Tabletten bzw. Kapseln mit 15 mg gleichzeitig einzunehmen. Am nächsten Tag sollte mit der regulären Einnahme von 15 mg 2 x täglich fortgefahrene werden.

Behandlungsphase mit 1 x täglicher Einnahme (ab Tag 22):

Wenn eine Einnahme vergessen wurde, sollte der Patient Rivaroxaban sofort einnehmen und am nächsten Tag mit der regulären Einnahme 1 x täglich wie empfohlen fortfahren. Es sollte keine doppelte Dosis an einem Tag eingenommen werden, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen

Rivaroxaban wird nicht empfohlen als Alternative zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten mit einer Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind oder eventuell eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban unter diesen klinischen Bedingungen nicht untersucht wurden.

Kinder:

Dosierungsschema mit 1 x täglicher Gabe.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte diese so bald wie möglich eingenommen werden, nachdem dies bemerkt wurde, jedoch nur am selben Tag. Ist dies nicht möglich, sollte der Patient die Dosis auslassen und mit der nächsten Dosis wie verschrieben fortfahren. Der Patient darf keine doppelte Dosis einnehmen, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

• Dosierungsschema mit 2 x täglicher Gabe.

Wenn eine Morgendosis vergessen wurde, sollte diese sobald wie möglich eingenommen werden, nachdem dies bemerkt wurde. Die Dosis kann zusammen mit der Abenddosis eingenommen werden. Eine versäumte Abenddosis kann nur am selben Abend nachgeholt werden.

• Dosierungsschema mit 3 x täglicher Gabe

Das dreimal tägliche Dosierungsschema mit ca. 8-stündigen Abständen sollte einfach zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt fortgesetzt werden, ohne die versäumte Dosis nachzuholen. Am nächsten Tag sollte das Kind mit dem normalen Dosierungsschema mit 1x, 2x oder 3x täglicher Einnahme fortfahren.

III) Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschluss-erkrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse

DOSIERUNGSSCHEMA FÜR ERWACHSENE DAUERTHERAPIE

Rivaroxaban
2,5 mg | 2 mal täglich*

Einnahme mit oder ohne Nahrung möglich

Patienten, die Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich einnehmen, sollten ebenfalls eine Tagesdosis von 75–100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) einnehmen

Bei Patienten nach kürzlich erfolgreicher Revaskularisation der unteren Extremitäten (chirurgisch oder endovaskulär inkl. Hybridverfahren) aufgrund symptomatischer pAVK sollte die Behandlung **erst nach Erreichen der Hämostase** begonnen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl 30–49 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Rivaroxaban sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden und wird bei Patienten mit CrCl <15 ml/min nicht empfohlen.

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl 30–49 ml/min), die gleichzeitig anderen Arzneimittel einnehmen, welche die Rivaroxaban-Plasmakonzentration erhöhen, ist besondere Vorsicht geboten.

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer sollte individuell anhand regelmäßiger Bewertungen festgelegt werden und das Risiko thrombotischer Ereignisse gegenüber dem Blutungsrisiko abwägen.

Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten mit KHK/pAVK

Bei Patienten mit einem akuten thrombotischen Ereignis oder einem vaskulären Eingriff und dem Bedarf an dualer Thrombozytenaggregationshemmung sollte die Fortführung von Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich abhängig von der Art des Ereignisses oder Eingriffs sowie dem Thrombozytenaggregationshemmung bewertet werden.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit KHK/pAVK

Bei Patienten mit hohem Risiko ischämischer Ereignisse bei KHK/pAVK wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich in Kombination mit ASS untersucht.

Bei Patienten nach kürzlich erfolgter Revaskularisation der unteren Extremitäten aufgrund symptomatischer pAVK wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich in Kombination mit ASS allein oder ASS plus und kurzzeitiger Anwendung von Clopidogrel untersucht. Falls erforderlich, sollte die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel kurzfristig erfolgen; eine langfristige duale Thrombozytenaggregationshemmung ist zu vermeiden.

Patienten nach erfolgreicher Revaskularisation (chirurgisch oder endovaskulär, einschließlich Hybridverfahren) konnten zusätzlich für bis zu 6 Monate eine Standarddosis Clopidogrel einmal täglich erhalten.

Die Kombination mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern wie Prasugrel oder Ticagrelor wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich und ASS ist bei Patienten mit früherem hämorrhagischem oder lakunärem Schlaganfall oder einem Schlaganfall (jeder Genese) im vergangenen Monat kontraindiziert. Die Behandlung mit Rivaroxaban 2,5 mg sollte bei Patienten mit früherem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA), die eine duale Thrombozytenaggregationshemmer – Therapie erhalten, vermieden werden.

Rivaroxaban in Kombination mit ASS sollte bei KHK-/pAVK-Patienten mit Vorsicht angewendet werden:

- ≥ 75 Jahre: Das Nutzen-Risiko-Verhältnis sollte regelmäßig individuell bewertet werden
- Bei niedrigem Körpergewicht (<60 kg)
- Bei KHK-Patienten mit schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz, da Studien zeigen, dass diese Patienten möglicherweise weniger vom Rivaroxaban profitieren.

Vergessene Dosis

Dosis darf nicht verdoppelt werden, um eine vergessene Dosis nachzuholen. Wird eine Dosis vergessen, sollte der Patient die nächste 2,5 mg-Dosis wie geplant zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt wie empfohlen einnehmen.

IV) Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern.

Dosierung

Die empfohlene Rivaroxaban-Dosis beträgt 2,5 mg zweimal täglich.

Zusätzlich zu Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich sollten die Patienten ebenfalls eine Tagesdosis von 75–100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) oder eine Tagesdosis von 75–100 mg ASS zusätzlich zu entweder einer Tagesdosis von 75 mg Clopidogrel oder einer üblichen Tagesdosis von Ticlopidin einnehmen.

Die empfohlene Rivaroxaban-Dosis beträgt 2,5 mg 2 x täglich, beginnend so bald wie möglich nach der Stabilisierung des ACS-Ereignisses, jedoch frühestens 24 Stunden nach Einweisung in ein Krankenhaus und zu dem Zeitpunkt, an dem eine Therapie mit parenteral verabreichten Antikoagulanzien üblicherweise abgesetzt wird.

DOSIERUNGSSCHEMA INDIVIDUELLE BEHANDLUNGSDAUER

bzw. Rivaroxaban
2,5mg | 2 mal täglich* 1 Tabl

* Die Einnahme von 2,5 mg Tabletten kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) oder einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (KreatininClearance 30–49 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden.

Die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min wird nicht empfohlen. Rivaroxaban sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) eingesetzt werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban-Plasmaspiegeln führen.

Behandlungsdauer

Bei der Behandlung sollte regelmäßig bei jedem einzelnen Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung im Hinblick auf ischämische Ereignisse und Blutungsrisiko erfolgen. Über eine Verlängerung der Behandlung über 12 Monate hinaus sollte auf individueller Basis entschieden werden, da es nur begrenzte Erfahrungen über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten gibt.

Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten mit ACS

Bei Patienten mit einem akuten thrombotischen Ereignis oder vaskulären Eingriff und der Notwendigkeit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie sollte die Fortsetzung von **Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich** in Abhängigkeit von der Art des Ereignisses oder Verfahrens und dem Thrombozytenaggregationshemmer-Schema beurteilt werden.

Bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem ACS wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von **Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich** in Kombination mit den Thrombozytenaggregationshemmern ASS allein oder ASS und Clopidogrel oder Ticlopidin untersucht.

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

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei ACS-Patienten

Rivaroxaban in Kombination mit ASS oder in Kombination mit ASS und Clopidogrel oder Ticlopidin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei ACS-Patienten, die

- ≥ 75 Jahre sind. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung sollte regelmäßig individuell beurteilt werden.
- ein niedrigeres Körpergewicht (< 60 kg) haben.

Die gleichzeitige Behandlung mit Rivaroxaban und Plättchenhemmern nach ACS ist kontraindiziert bei Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA).

Vergessene Einnahme

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient die übliche Dosis zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt wie empfohlen einnehmen. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

V) Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operationen

Empfohlene Dosis: **10 mg Rivaroxaban 1 x täglich oral**

Erste Dosis: 6–10 Stunden nach dem Eingriff, nachdem die Hämostase eingesetzt hat.

Behandlungsdauer:

Die Dauer der Behandlung hängt vom individuellen venösen thromboembolischen Risiko des Patienten ab, das durch die Art der orthopädische Operation bestimmt wird.

- Nach Hüftgelenkersatz: 5 Wochen empfohlen
- Nach Kniegelenkersatz: 2 Wochen empfohlen

Vergessene Dosis:

sofort nachholen, danach fortfahren mit 1 x täglicher Einnahme wie gewohnt.

Orale Einnahme

Rivaroxaban 2,5 mg und 10 mg: Einnahme mit oder ohne Nahrung.

Rivaroxaban 15 mg und 20 mg: Mit Nahrung einnehmen zur Optimierung der Bioverfügbarkeit.

Erwachsene:

Patienten, die keine Tabletten schlucken können: Tablette kann zerdrückt und mit Wasser oder Apfelmus vermischt sofort eingenommen werden. 15 mg oder 20 mg Tabletten müssen **unmittelbar nach Einnahme mit Nahrung kombiniert werden**.

Zerdrückte Tabletten können auch über eine Magensonde verabreicht werden (nach Lagekontrolle); anschließend mit Wasser nachspülen und enterale Ernährung fortsetzen.

Kinder ≥30 kg:

Wenn Tabletten nicht geschluckt werden können, sollte das Granulat verwendet werden. Falls nicht verfügbar: Tablette zerdrücken, mit Wasser oder Apfelmus vermischen und verabreichen. Gabe auch über nasogastrale Sonde oder Magensonde möglich.

Die Anwendung distal des Magens ist zu vermeiden.

Perioperatives Management

Wenn ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff erforderlich ist, sollte Rivaroxaban, soweit dies möglich ist und der Arzt es aus klinischer Sicht vertreten kann, vor dem Eingriff abgesetzt werden:

- Rivaroxaban **10 mg, 15 mg oder 20 mg Tabletten** bzw. Kapseln oder Rivaroxaban 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen sollten mindestens **24 Stunden** vor dem Eingriff abgesetzt werden.
- **Rivaroxaban 2,5 mg Tabletten** bzw. Kapseln sollten mindestens **12 Stunden** vor dem Eingriff abgesetzt werden.

Wenn der Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber der Dringlichkeit des Eingriffs abgewogen werden. Rivaroxaban sollte nach dem invasiven Verfahren oder der chirurgischen Intervention so bald wie möglich wieder eingenommen werden, falls die klinische Situation dies erlaubt und eine angemessene Hämostase eingesetzt hat.

Spinal-/Epiduralanästhesie oder -punktion

Bei der Anwendung von neuroaxialer Anästhesie (Spinal-/Epiduralanästhesie) oder Spinal-/Epiduralkontrolle können bei Patienten, die mit Antikoagulanzen zur Prävention thromboembolischer Komplikationen behandelt werden, epidurale oder spinale Hämatome, die zu langfristiger oder dauerhafter Lähmung führen, auftreten. Dieses Risiko kann durch die postoperative Verwendung eines epiduralen Verweilkatheters oder der gleichzeitigen Anwendung von anderen, auf die Gerinnung wirkenden Arzneimitteln erhöht sein.

Das Risiko kann auch bei traumatischer oder wiederholter Spinal-/Epiduralkontrolle erhöht sein.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Störungen zu kontrollieren (z. B. Taubheits- oder Schwächegefühl in den Beinen, Störungen der Darm- oder Blasenfunktion).

Wenn eine neurologische Beeinträchtigung festgestellt wird, ist eine Diagnosestellung und Behandlung dringend erforderlich. Vor einem neuroaxialen Eingriff sollte der Arzt bei Patienten, die bereits mit Antikoagulanzen behandelt werden, oder bei Patienten, die zur Thromboseprophylaxe Antikoagulanzen erhalten sollen, den potenziellen Nutzen gegen das Risiko abwägen.

Indikationsspezifische Empfehlungen:

- **Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren**
- **Behandlung von TVT und LE und sowie zur Prophylaxe rezidivierender TVT und LE bei Erwachsenen**
- **Behandlung von VTE sowie Prophylaxe von VTE-Rezidiven bei Kindern nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie**

Im Zusammenhang mit neuroaxialer Anästhesie (Spinal-/Epiduralanästhesie) gibt es keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Rivaroxaban 15 mg und 20 mg Tabletten bzw. Kapseln bei Erwachsenen sowie zur Anwendung von Rivaroxaban bei Kindern.

Um das potenzielle Blutungsrisiko, das mit der gleichzeitigen Anwendung von Rivaroxaban und neuroaxialer (Spinal-/Epidural-) Anästhesie oder Spinalpunktion verbunden ist, zu reduzieren, sollte das pharmakokinetische Profil von Rivaroxaban berücksichtigt werden. Die Anlage oder Entfernung eines Epiduralkatheters oder eine Lumbalpunktion sind am besten durchzuführen, wenn die antikoagulatorische Wirkung von Rivaroxaban als gering eingeschätzt wird. Der exakte Zeitpunkt, wann bei jedem Patienten eine möglichst geringe antikoagulatorische Wirkung erreicht wird, ist jedoch nicht bekannt und sollte gegen die Dringlichkeit des Verfahrens abgewogen werden.

Basierend auf den allgemeinen PK-Eigenschaften sollte die Entfernung eines Epiduralkatheters frühestens zwei Halbwertszeiten, d.h. bei jungen erwachsenen Patienten frühestens 18 Stunden und bei älteren Patienten frühestens 26 Stunden, nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban erfolgen.

Die nächste Einnahme von Rivaroxaban sollte frühestens 6 Stunden nach Entfernung des Katheters erfolgen. Nach einer traumatischen Punktion ist die nächste Gabe von Rivaroxaban um 24 Stunden zu verschieben.

Es liegen keine Daten zum Zeitpunkt der Anlage oder Entfernung eines neuroaxialen Katheters bei Kindern unter Rivaroxaban vor. In diesen Fällen ist Rivaroxaban abzusetzen und ein kurz wirksames parenterales Antikoagulans in Erwägung zu ziehen.

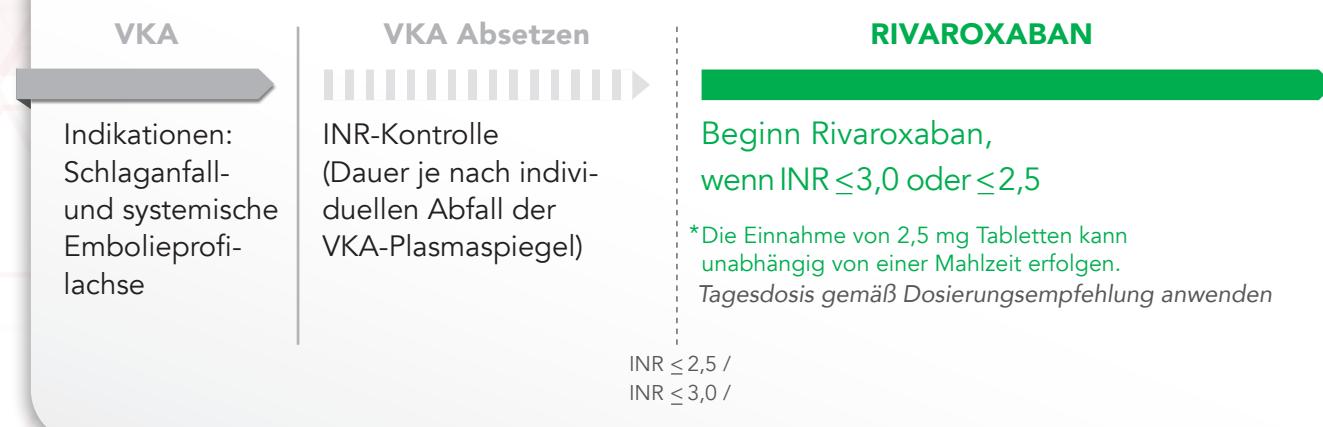
Umstellung von Vitamin -K-Antagonisten (VKA) auf Rivaroxaban

Bei Patienten, die zur **Schlaganfall- und systemischen Embolieprophylaxe** behandelt werden, sollte die Behandlung mit einem **VKA beendet** und die Therapie mit Rivaroxaban begonnen werden, sobald **der INR $\leq 3,0$ beträgt**.

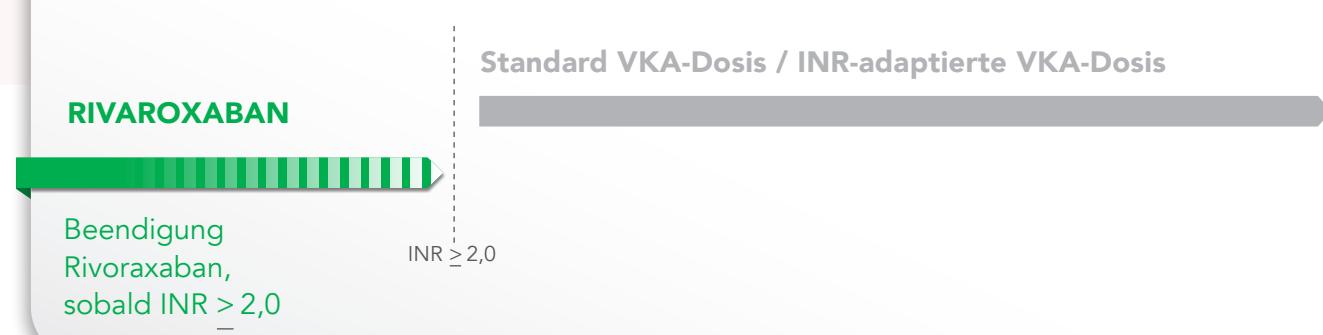
Bei erwachsenen Patienten, die **zur Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT)**, Lungenembolie (LE) und **zur Vorbeugung eines Rezidivs von TVT** und LE behandelt werden, sowie **bei pädiatrischen Patienten zur Behandlung und Rezidivprophylaxe einer venösen Thromboembolie (VTE)**, sollte die **VKA-Behandlung beendet** und Rivaroxaban begonnen werden, sobald **der INR $\leq 2,5$ beträgt**.

Eine INR-Messung ist zur Bestimmung der gerinnungshemmenden Wirkung von Rivaroxaban nicht geeignet und darf zu diesem Zweck nicht verwendet werden. Die Behandlung mit Rivaroxaban allein erfordert keine routinemäßige Gerinnungskontrolle.

UMSTELLUNG VON VKA AUF RIVAROXABAN



UMSTELLUNG VON RIVAROXABAN AUF VKA



Erwachsene

Bei der Umstellung auf VKA sollten Rivaroxaban und VKA gleichzeitig verabreicht werden, bis die **INR $\geq 2,0$** ist. Während der ersten zwei Tage der Umstellungszeit sollte die übliche Anfangsdosierung des VKA angewendet werden, gefolgt von einer VKA-Dosierung, die sich an den INR-Werten orientiert.

Kinder

Kinder, die von Rivaroxaban auf VKA umgestellt werden, müssen die Einnahme von Rivaroxaban bis 48 Stunden nach der ersten Dosis des VKA fortsetzen. Nach zweitägiger gleichzeitiger Anwendung sollte vor der nächsten vorgesehenen Rivaroxaban-Dosis eine INR-Messung erfolgen. Es wird geraten, die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban und dem VKA fortzusetzen, bis die **INR $\geq 2,0$** ist.

Die INR ist zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Rivaroxaban nicht aussagekräftig. Bei Patienten, die gleichzeitig Rivaroxaban und VKA einnehmen, **sollte die INR-Messung nicht früher als 24 Stunden nach der vorhergegangenen Einnahme, aber vor der nächsten Einnahme von Rivaroxaban erfolgen.** Sobald Rivaroxaban abgesetzt ist, kann eine zuverlässige INR-Bestimmung erfolgen, wenn die letzte Einnahme mindestens 24 Stunden zurückliegt.

Umstellung von parenteralen Antikoagulanzen auf Rivaroxaban:

- Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten die momentan ein parenterales Antikoagulans verabreicht bekommen, ist das parenterale Antikoagulans abzusetzen und mit Rivaroxaban 0 bis 2 Stunden vor dem Zeitpunkt der nächsten geplanten Verabreichung des parenteralen Antikoagulans (wie z. B. niedermolekulare Heparine) zu beginnen.
- Bei Patienten, die ein kontinuierlich verabreichtes parenterales Antikoagulans erhalten, wie z. B. intravenös verabreichtes unfractioniertes Heparin, ist mit Rivaroxaban zum Zeitpunkt des Absetzens zu beginnen.

Umstellung von Rivaroxaban auf parenterale Antikoagulanzen:

Die erste Dosis des parenteralen Antikoagulans ist zu dem Zeitpunkt zu verabreichen, an dem die nächste Rivaroxaban-Dosis eingenommen werden sollte.

Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko

Wie alle Antikoagulanzien kann Rivaroxaban das Blutungsrisiko erhöhen.

Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit akuten, klinisch relevanten Blutungen.
- mit Läsionen oder in klinischen Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem sein: akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien.
- die gleichzeitig mit anderen Antikoagulanzien, z. B. unfaktorierten Heparinen (UFH), niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivaten (Fondaparinux etc.), oralen Antikoagulanzien (Warfarin, Dabigatranetexilat, Apixaban etc.) behandelt werden, außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten
- mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind.
- Schwangerschaft und Stillzeit

Ältere Patienten

- Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen.
- Verschiedene Patientensubgruppen haben ein **erhöhtes Blutungsrisiko** und sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome für Blutungskomplikationen überwacht werden.
- Die Behandlungsentscheidung bei diesen Patienten sollte nach einer Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko getroffen werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

- Für Erwachsene mit einer mittelschweren (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) siehe „Dosierungs-empfehlungen“.
- Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–29 ml/min ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung von Rivaroxaban wird nicht empfohlen bei Patienten mit einem KreatininClearance < 15 ml/min. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung, die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban-Plasmaspiegeln führen, ist Rivaroxaban mit Vorsicht anzuwenden. Detaillierte Informationen hierzu sind den jeweiligen Abschnitten zu den Indikationen zu entnehmen.
- Für Kinder ≥ 1 Jahr mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate 50–80 ml/ min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- Die Anwendung von Rivaroxaban wird nicht empfohlen für Kinder ≥ 1 Jahr mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/ min/1,73 m²).
- Die Anwendung von Rivaroxaban wird nicht empfohlen für Kinder < 1 Jahr mit Serumkreatininwerten über dem 97,5. Perzentil, da keine klinischen Daten vorliegen (siehe oben).

Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen

- Die Anwendung von Rivaroxaban wird bei gleichzeitiger Einnahme von systemischen Azol-Antimykotika (wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) oder HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) nicht empfohlen. Diese Wirkstoffe sind starke Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit auf die Blutgerinnung wirkenden Arzneimitteln, wie nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSARs), Acetylsalicylsäure oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern
- oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), behandelt werden. Patienten, die mit Rivaroxaban und ASS oder Rivaroxaban und ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin behandelt werden, sollten nur dann gleichzeitig mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSARs) behandelt werden, wenn der Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt.
- ACS-Patienten und KHK/pAVK-Patienten, die mit Rivaroxaban und Plättchenhemmern behandelt werden, sollten nur dann gleichzeitig mit NSARs behandelt werden, wenn der Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt.
- Die Wechselwirkung mit Erythromycin, Clarithromycin oder Fluconazol ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich klinisch nicht relevant, kann aber bei Hochrisikopatienten möglicherweise von Bedeutung sein (zu Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen siehe oben).

Interaktionsstudien sind nur bei Erwachsenen durchgeführt worden. Das Ausmaß der Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt. Die oben aufgeführten Warnhinweise sollten auch für die pädiatrische Population berücksichtigt werden.

Patienten mit weiteren Risikofaktoren für Blutungen

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

- angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen
- nicht eingestellter, schwerer arterieller Hypertonie
- anderen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ohne aktive Ulzeration, die möglicherweise zu Blutungskomplikationen führen können (z. B. entzündliche Darmerkrankung, Ösophagitis, Gastritis und gastro-ösophageale Refluxkrankheit)
- vaskulärer Retinopathie
- Bronchiektasie oder pulmonaler Blutung in der Anamnese

Patienten mit Krebs

Bei Patienten mit maligner Erkrankung kann gleichzeitig ein erhöhtes Blutungs- und Thromboserisiko bestehen. Der individuelle Nutzen einer antithrombotischen Behandlung sollte bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung in Abhängigkeit von Tumorlokalisation, antineoplastischer Therapie und Stadium der Erkrankung gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Tumore im Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt wurden mit einem erhöhten Blutungsrisiko während der Rivaroxaban-Therapie in Verbindung gebracht.

Bei Patienten mit malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko ist die Anwendung von Rivaroxaban kontraindiziert (siehe weiter oben).

Weitere Kontraindikationen

Schwangerschaft und Stillzeit

Rivaroxaban ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter sollten vermeiden, während der Behandlung mit Rivaroxaban schwanger zu werden. Rivaroxaban ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Überdosierung

Wegen der eingeschränkten Resorption wird bei Erwachsenen bei supra-therapeutischen Dosen von 50 mg Rivaroxaban oder mehr ein Wirkungsmaximum ohne einen weiteren Anstieg der mittleren Plasmaexposition erwartet. Es liegen jedoch keine Daten zu supra-therapeutischen Dosen bei Kindern vor. Bei Kindern wurde eine Abnahme der relativen Bioverfügbarkeit bei steigenden Dosen (in mg/kg Körpergewicht) festgestellt, was auf eine eingeschränkte Resorption bei höheren Dosen hindeutet, auch wenn diese zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

Ein spezifisches, neutralisierendes Arzneimittel (Andexanet alfa) zur Antagonisierung der pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban ist verfügbar (siehe Fachinformation von Andexanet alfa), die Anwendung bei Kindern ist nicht etabliert.

Um die Resorption bei Überdosierung zu vermindern, kann der Einsatz von Aktivkohle in Betracht gezogen werden.

Beim Auftreten einer Blutungskomplikation bei mit Rivaroxaban behandelten Patienten sollte die nächste Einnahme von Rivaroxaban verschoben oder die Therapie, soweit erforderlich, abgebrochen werden.

Individuell anzupassende Maßnahmen bei Blutungen:

- Symptomatische Behandlung, wie mechanische Kompression, chirurgische Intervention, Flüssigkeitssatz
- Kreislaufunterstützung; Blutprodukte oder Komponententransfusion
- Bei Blutungen, die durch o. g. Maßnahmen nicht beherrscht werden können, sollte entweder die Gabe eines spezifischen, die Wirkung von Faktor-Xa-Inhibitoren neutralisierenden Arzneimittels (Andexanet alfa) oder eines spezifischen Prokoagulans, wie z. B. ein Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB), ein aktiviertes Prothrombin-Komplex-Konzentrat (aPCC) oder ein rekombinanter Faktor VIIa (r-FVIIa), in Betracht gezogen werden. Zurzeit liegen jedoch nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung dieser Arzneimittel bei mit Rivaroxaban behandelten Erwachsenen und Kindern vor.

Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.

Gerinnungstests

Während der Behandlung mit Rivaroxaban ist ein Monitoring der Gerinnungsparameter in der klinischen Routine nicht erforderlich. Trotzdem kann das Bestimmen des Rivaroxaban-Spiegels in Ausnahmesituationen hilfreich sein, wenn die Kenntnis der Rivaroxaban-Exposition helfen kann, klinische Entscheidungen zu treffen, z. B. bei Überdosierung und Notfalloperationen.

Anti-FXa-Tests mit Rivaroxaban-spezifischen Kalibratoren, um die Rivaroxaban-Spiegel zu messen, sind kommerziell erhältlich. Falls klinisch indiziert, kann der Gerinnungsstatus auch über die Prothrombinzeit (PT) mittels Neoplastin, wie in der Fachinformation beschrieben, bestimmt werden.

Folgende Parameter können erhöht sein: Prothrombinzeit (PT), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die kalkulierte INR (International Normalized Ratio).

Die INR-Messung wurde speziell dafür entwickelt, die Effekte von VKA auf die PT zu messen, und eignet sich deshalb nicht, die Aktivität von Rivaroxaban zu bestimmen. Entscheidungen über Dosierung oder Behandlung sollten sich nicht auf INR-Werte stützen, außer bei der oben beschriebenen Umstellung von Rivaroxaban auf VKA.

Meldung von Nebenwirkungen

Das Melden von (potenziellen) Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Es ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung gemäß den nationalen Anforderungen zu melden.

Entweder an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

BASG

Traisengasse 5,
A - 1200 Wien
Österreich
<http://www.basg.gv.at>

oder direkt an den Zulassungsinhaber:

Krka Pharma GmbH, Wien

Bürohaus Neue Donau
Wagramerstraße 4 / OG. 7 / Top 7
A - 1220 Wien
Österreich
Tel + 43 1 662 43 00
Fax +43 1 662 43 00 45
E-Mail: pharmacovigilance.at@krka.biz
www.krka.at

Notizen:





Krka Pharma GmbH, Wien Bürohaus Neue Donau

Wagramerstraße 4/OG 7/Top 7

A-1220 Wien

Telefonnummer: +43 (0) 1 66 24 300

E-Mail: pharmacovigilance.AT@krka.biz