

Rivaroxaban Spirig HC®

Rivaroxaban

Leitfaden

für medizinische Fachpersonen

Inhaltsverzeichnis

Schlaganfallprophylaxe ¹	3
Vorgehen bei nvVHF-Patienten mit Stent nach perkutaner Koronarintervention ¹	3
Vorgehen bei nvVHF und Kardioversion ¹	4
Vorgehen bei nvVHF und Katheterablation ²	4
Behandlung von TVT und LE bei erwachsenen Patienten ¹	5
Thromboseprophylaxe ¹	6
Umstellungsmanagement bei erwachsenen Patienten	7
Pharmakologische Eigenschaften ¹	8
Elimination und Metabolismus ¹	8
Komedikation ¹	9
Perioperatives Management ¹	10
INR-Werte ¹	11
Vorgehen bei Überdosierung ¹	11
Zerkleinerte Rivaroxaban-Tabletten ¹	11
Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme ¹	12
Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen ¹	12
Massnahmen bei Blutungen ¹	13
Kontraindikationen ¹	14
Nebenwirkungen ¹	14
Referenzen	14

Schlaganfallprophylaxe¹

Indikation

- Schlaganfallprophylaxe und Prophylaxe systemischer Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF)[#].

Anwendung

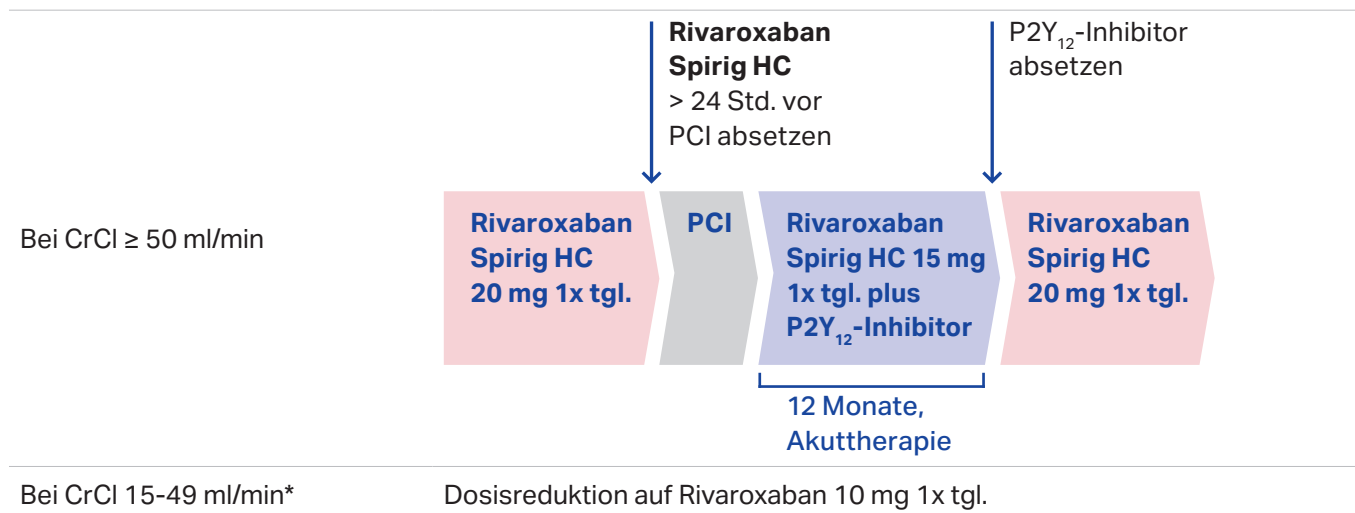
- Fixe Dosierung: 1x tgl.
- Rivaroxaban Spirig HC 15 mg und Rivaroxaban Spirig HC 20 mg sollten mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Ab Tag 1

Bei CrCl $\geq$ 50 ml/min	Rivaroxaban 20 mg 1x tgl. 1 Tablette
Bei CrCl 15-49 ml/min*	Dosisreduktion auf Rivaroxaban 15 mg 1x tgl.

Vorgehen bei nvVHF-Patienten mit Stent nach perkutane Koronarintervention (PCI)¹

Bei nvVHF-Patienten kann die Rivaroxaban Dosierung nach einer PCI in Kombination mit einem P2Y₁₂-Inhibitor (z.B. Clopidogrel) folgendermassen angepasst werden:



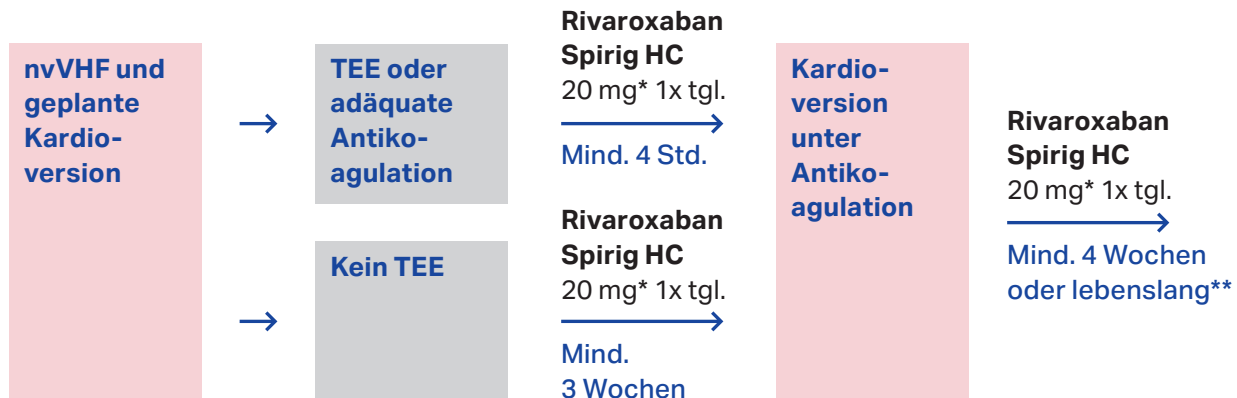
* Bei Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min nur mit Vorsicht anwenden (siehe Seite 6)

[#] Bei Vorhofflimmern, dessen Ursache weder eine rheumatische Herzklappenerkrankung noch ein mechanischer Herzklappenersatz ist (EHRA Guidelines 2021²).

Vorgehen bei nvVHF und Kardioversion¹

Die Patienten können während der **Kardioversion** unter Behandlung mit Rivaroxaban Spirig HC bleiben.

Kardioversion – Behandlungsstrategien^{1,2}



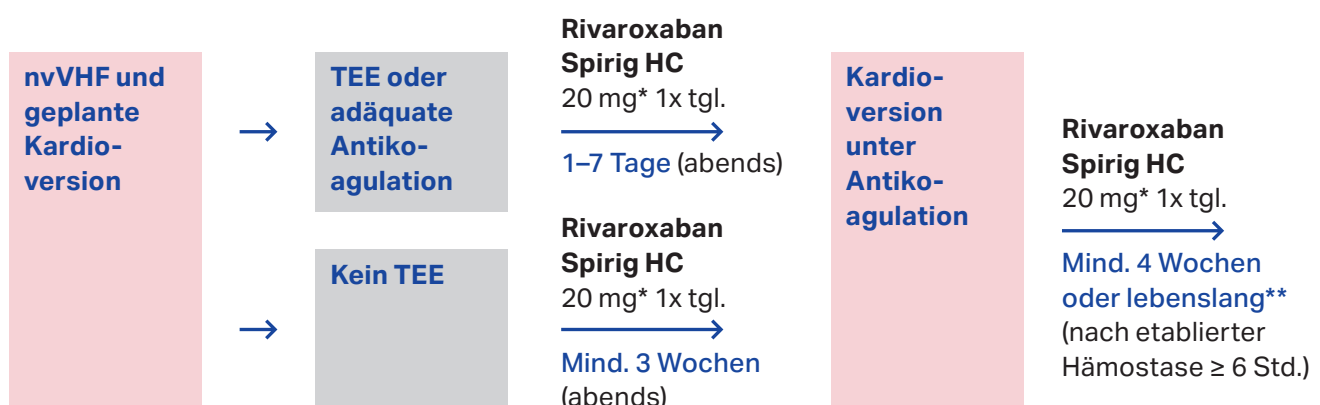
* CrCl 30-49 ml/min: Rivaroxaban Spirig HC 1x tgl. 15 mg¹.

** Die ESC-Guidelines halten fest, dass die Dauer der oralen Antikoagulationstherapie (4 Wochen oder lebenslang) von der Präsenz von Risikofaktoren für Schlaganfall abhängen.

Vorgehen bei nvVHF und Katheterablation²

Die Patienten können während der **Katheterablation** unter Behandlung mit Rivaroxaban Spirig HC bleiben. Am Tag der Ablation sollte Rivaroxaban Spirig HC **NACH** dem Eingriff eingenommen werden, sobald die Hämostase wiederhergestellt ist.

Katheterablation - Behandlungsstrategien²



*Nur Patienten mit CrCl ≥ 50 ml/min (Patienten mit CrCl < 50 ml/min wurden ausgeschlossen von der klinischen Studie).

** Patienten müssen möglicherweise Langzeit- oder lebenslange Antikoagulation weiterführen – siehe ESC-Guidelines.²

ICE = intrakardiale Echokardiographie

TEE = Transösophageale Echokardiographie

Behandlung von TVT und LE bei erwachsenen Patienten¹

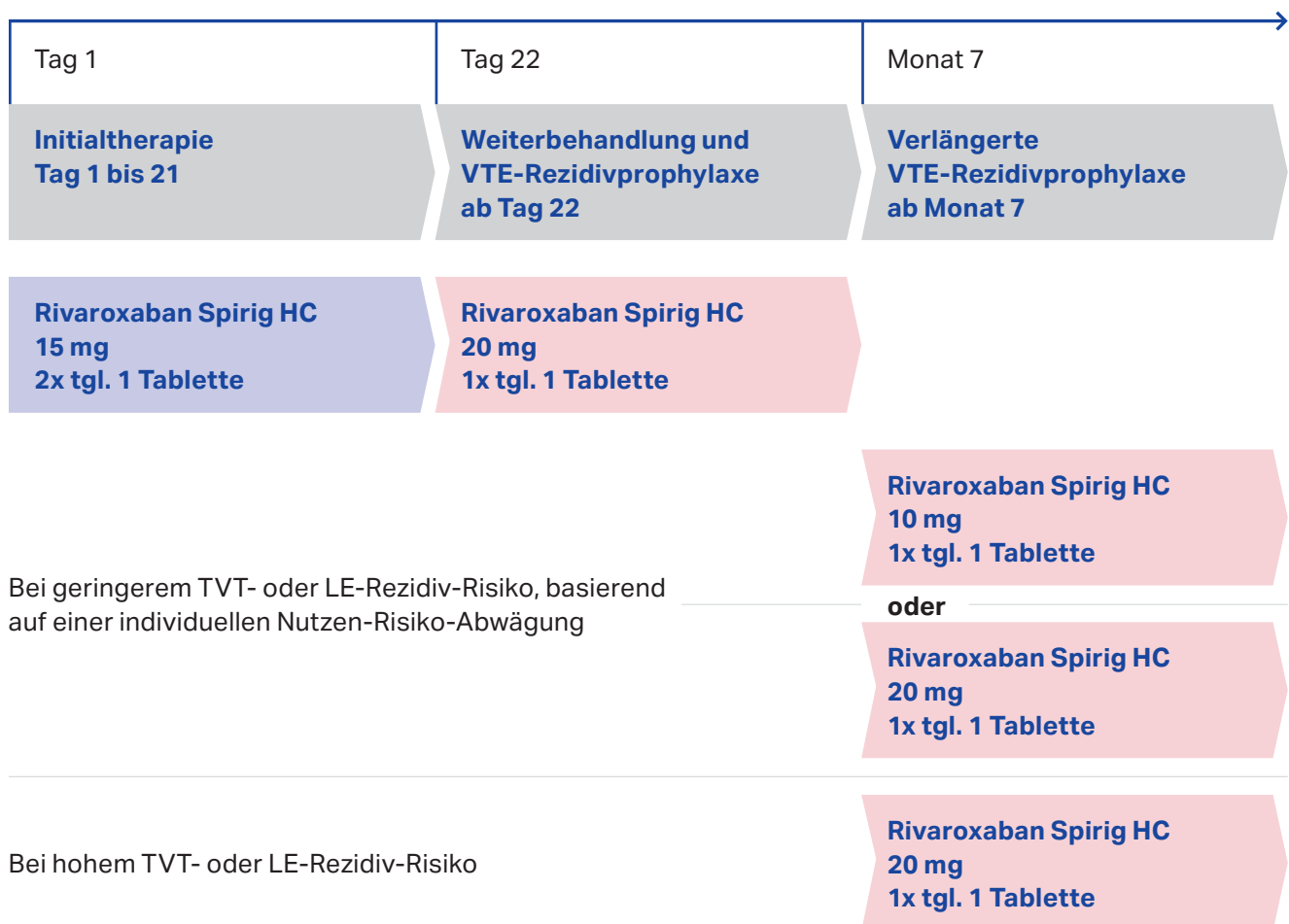
Indikation

- Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT)
- Behandlung der Lungenembolie (LE)
- Prophylaxe einer rezidivierenden TVT und LE

Anwendung

- Rivaroxaban Spirig HC 15 mg und Rivaroxaban Spirig HC 20 mg sollten mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Behandlungsdauer und Dosierung



Keine Dosisanpassung nötig

(bei Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min nur mit Vorsicht anwenden (siehe Seite 6))

VTE = Venöse Thromboembolie.

Thromboseprophylaxe¹

Indikation

- Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten wie
- Hüft- und Knieprothesen

Anwendung

- Fixe Dosierung: Rivaroxaban Spirig HC 10 mg 1x tgl. unabhängig von einer Mahlzeit.
Beginn 6-10h postoperativ und nach Überprüfung der lokalen Hämostase.

Behandlungsdauer

Die Behandlung sollte individuell so lange fortgeführt werden, wie ein Thromboembolie-Risiko besteht und erstreckt sich für

- Patienten mit einer grösseren Hüftoperation auf eine empfohlene Therapiedauer von 5 Wochen;
- Patienten mit einer grösseren Knieoperation auf eine empfohlene Therapiedauer von 2 Wochen.

Keine Dosisanpassung nötig

(bei Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min nur mit Vorsicht anwenden (siehe unten))

Mit Vorsicht anwenden bei erwachsenen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min) ist keine Dosisanpassung nötig. Aber bei Patienten, welche gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasma-Spiegeln führen, ist Rivaroxaban Spirig HC mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-49 ml/min) ist bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern eine Dosisanpassung notwendig. Hier beträgt die empfohlene Dosis 15 mg Rivaroxaban Spirig HC einmal täglich.

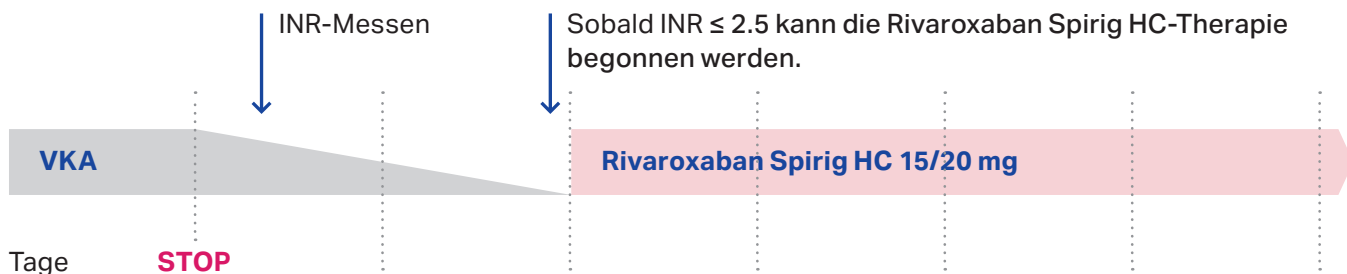
Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) ist Vorsicht geboten, da hier nur begrenzte klinische Daten vorliegen. Bei diesen Patienten wurde eine signifikant erhöhte Rivaroxaban Plasmakonzentration (im Mittel 1,6-fach) gemessen. Sie müssen von Beginn der Behandlung an sorgfältig auf Anzeichen und Symptome für Blutungskomplikationen und Anämie überwacht werden und die plasmatische Gerinnung sollte kontrolliert werden. Aufgrund der zu Grunde liegenden Erkrankung haben diese Patienten sowohl ein erhöhtes Blutungs- als auch ein erhöhtes Thromboserisiko.

Bei jedem ungeklärten Hämoglobin- oder Blutdruckabfall sollte nach der Blutungsquelle gesucht werden.

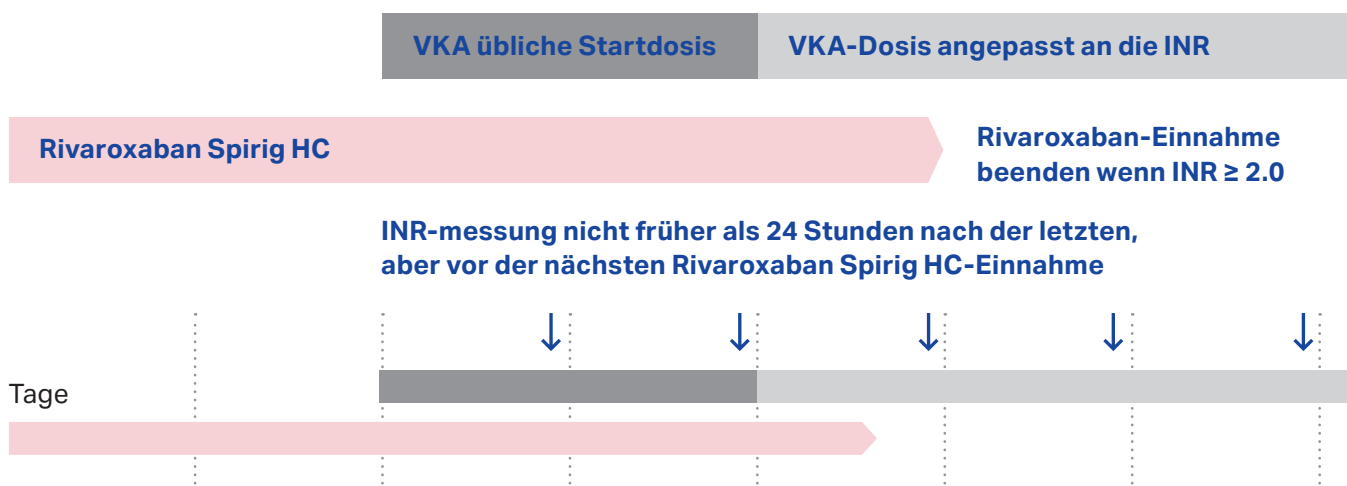
Untersuchungen bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <15 ml/min) sind bisher nicht durchgeführt worden. Daher darf Rivaroxaban Spirig HC hier nicht angewendet werden.

Umstellungsmanagement bei erwachsenen Patienten

Umstellung von Vitamin-K-Antagonist (VKA) auf Rivaroxaban Spirig HC¹



Umstellung von Rivaroxaban Spirig HC auf VKA¹



Umstellung von anderen nicht-Vitamin-K abhängigen Antikoagulantien (NOAK) auf Rivaroxaban Spirig HC¹

Rivaroxaban-Therapie beim Zeitpunkt der nächsten geplanten Verabreichung des anderen NOAK beginnen.

Umstellung von parenteral verabreichten Antikoagulantien auf Rivaroxaban Spirig HC und umgekehrt¹

Switch von Heparin auf Rivaroxaban Spirig HC

Rivaroxaban-Therapie 0 bis 2 Stunden vor dem Zeitpunkt der nächsten geplanten Verabreichung des Heparins beginnen.

Switch von Rivaroxaban Spirig HC auf Heparin

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

Pharmakologische Eigenschaften¹

Klasse	Direkter Faktor-Xa-Inhibitor
Verabreichung	Oral
Bioverfügbarkeit	80-100%
Gerinnungsüberwachung	Nicht notwendig
Halbwertszeit	5-9 h (bis zu 13 h bei älteren Patienten)
Max. Plasmaspiegel erreicht	2-4 h
Renale Ausscheidung in Form von aktiver Substanz	1/3

Elimination und Metabolismus¹

Rivaroxaban hat einen dualen Eliminationsmechanismus:

- 1/3 werden unverändert via Niere ausgeschieden
- 2/3 werden in der Leber in inaktive Metaboliten umgewandelt

Die Metabolisierung erfolgt durch CYP3A4, CYP2J2 und CYP-unabhängige Mechanismen. Oxidativer Abbau des Morpholinon-Teils und Hydrolyse der Amid-Bindungen sind die Hauptwege der Biotransformation. Mit einer systemischen Clearance von etwa 10 l/h ist Rivaroxaban ein Wirkstoff mit einer niedrigen Clearance. In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Rivaroxaban ein Substrat der Transporterproteine P-gp (P-Glykoprotein) und Bcrp (breast cancer resistance protein) ist. Rivaroxaban hemmt oder induziert keine relevanten CYP-Isoformen wie CYP3A4.

Komedikation¹

Wirkstoffgruppe und Wirkstoff (nicht abschliessend)	CYP3A4	P-gp-transporter	Rivaroxaban Plasmaspiegel
Azol-Antimycotica			
Ketoconazol	--	--	↑ ↑
Itraconazol	--	--	↑ ↑
Voriconazol	--	--	↑ ↑
Posaconazol	--	--	↑ ↑
Fluconazol	-		↑
HIV-Protease-Inhibitoren			
Ritonavir	--	--	↑ ↑
Antibiotika			
Erythromycin	-	-	↑
Rifampicin	++	-	↓
Clarithromycin	--	-	↑
Chloramphenicol	-	-	↑
Antiarrhythmika			
Amiodaron	-	-	↑
Antiepileptika			
Carbamazepin	++		↓
Phenytoin	++		↓
Phenobarbital	++		↓
Antidepressiva			
Johanniskraut	++		↓
Antikoagulantien			
Heparin			↔
Niedermolekulare Heparin			↔
Vitamin-K-Antagonisten			↔
Thrombozytenaggregationshemmer			
Acetylsalicylsäure			↔
Prasugrel			↔
Ticagrelor			↔
Clopidogrel			↔
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)			
Naproxen			↔

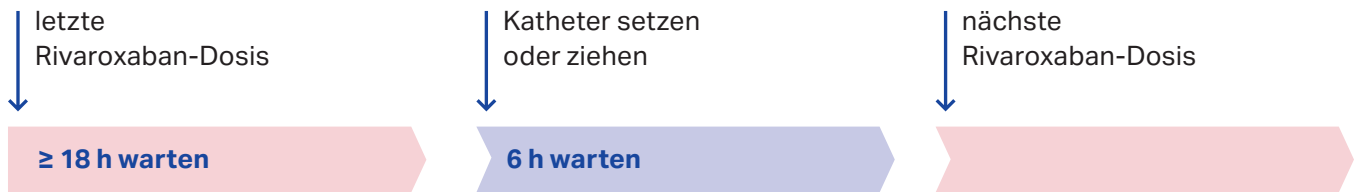
- Inhibitor
+ Induktor

ROT: Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban wird nicht empfohlen
GELB: Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung
GRÜN: Keine signifikanten klinische Interaktionen bei normaler Nierenfunktion

↔ : Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche die Blutgerinnung beeinflussen, ist Vorsicht geboten, da sie generell die Blutungszeit verlängern. Beachten Sie dazu die Dosisempfehlung in der Fachinformation.

Perioperatives Management¹

Bei Epidural- und Verweilkatheter mit Rivaroxaban Spirig HC



Vor Legen oder Entfernen eines Spinal- oder Epiduralkatheters sollte **ein Intervall von mindestens 18 Stunden** zur letzten Rivaroxaban-Einnahme eingehalten werden.

- Nächste Dosis frühestens 6 Stunden nach Legen oder Entfernen des Katheters
- Nach traumatischer Punktion sollte die Verabreichung von Rivaroxaban für 24 Stunden aufgeschoben werden

Bei Epidural- und Verweilkatheter mit Rivaroxaban Spirig HC 15 mg oder 20 mg

- Die Fachinformation enthält für diese Situation keine Angaben. Wir verweisen daher auf die Dosierungsempfehlungen vor und nach invasiven Verfahren und chirurgischer Intervention

Vor und nach invasiven Verfahren und chirurgischen Interventionen: Rivaroxaban (alle Dosierungen)

Vor Eingriff:

Rivaroxaban mindestens 24 h vor dem Eingriff absetzen, in Abhängigkeit vom erwarteten Blutungsrisiko des Eingriffs und vom vorhandenen Thromboserisiko. Falls der Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, sollte das erhöhte Blutungsrisiko gegenüber der Notwendigkeit des Eingriffs abgewogen werden.

Nach Eingriff:

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 gewährleistet ist.

INR-Werte¹

Der INR-Wert unter Rivaroxaban ist nicht aussagekräftig

Falls man einen von Rivaroxaban unbeeinflussten INR-Wert bestimmen will, sollte die INR-Messung nicht früher als 24 h nach der vorhergehenden, aber vor der nächsten Rivaroxaban-Einnahme erfolgen. Die Prothrombinzeit (PT) wird von Rivaroxaban in Abhängigkeit der Plasmakonzentrationen beeinflusst, wenn Neoplastin® für den Assay eingesetzt wird. Andere Reagenzien liefern unterschiedliche Werte.

Vorgehen bei Überdosierung¹

- Eine Überdosierung nach Verabreichung von Rivaroxaban kann aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften zu hämorrhagischen Komplikationen führen.
- Die Anwendung von Aktivkohle zur Verminderung der Absorption kann erwogen werden. Eine Einnahme von Aktivkohle bis zu 8 Stunden nach der Überdosierung kann die Absorption von Rivaroxaban noch senken.
- Wegen der hohen Proteinbindung ist Rivaroxaban nicht dialysierbar.

Zerkleinerte Rivaroxaban Tabletten¹

Orale Gabe

- 10 mg Rivaroxaban-Tabletten können unmittelbar vor der Einnahme zerkleinert und mit Wasser oder dickflüssiger Kost (wie z.B. Apfelmus) oral eingenommen werden.
- Bei 15 mg oder 20 mg Rivaroxaban-Tabletten sollte der Patient unmittelbar danach Nahrung zu sich nehmen

Sondengabe

- Zerkleinerte Rivaroxaban-Tabletten können auch über Magensonden verabreicht werden. Die zerkleinerte Rivaroxaban-Tablette sollte mit wenig Wasser via Sonde verabreicht und mit Wasser nachgespült werden.
- Bei 15 mg oder 20 mg Rivaroxaban-Tabletten sollte unmittelbar nach der Verabreichung via Magensonde enterale Nahrung gegeben werden.
- Vermeidung einer Sondengabe distal des Magens reduzierte Wirkstoff-Resorption.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme¹

Bei 1x tgl. Einnahme von Rivaroxaban Spirig HC 10 / 15 / 20 mg

- Am gleichen Tag die vergessene Dosis unverzüglich einnehmen.
- Am nächsten Tag wie gewohnt mit der 1x tgl. Einnahme fortfahren.

Bei 2x tgl. Einnahme von Rivaroxaban Spirig HC 15 mg

Während der akuten VTE-Behandlungsphase Rivaroxaban Spirig HC 15 mg 2x tgl.

- Rivaroxaban Spirig HC sofort einnehmen, um die Tagesdosis (30 mg) sicherzustellen; notfalls auch zwei Tabletten gleichzeitig einnehmen.
- Am nächsten Tag mit der regulären Einnahme wie empfohlen fortfahren.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen^{1,*}

Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko sollte Rivaroxaban wie andere Antikoagulantien mit Vorsicht verwendet werden. Eine sorgfältige, individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung sollte vor der Anwendung erfolgen bei:

- Zuständen mit erhöhtem Risiko unkontrollierter Blutungen (intrakraniale Blutungen, gastrointestinale Blutungen);
- Kurz zurückliegendem hämorrhagischem Schlaganfall, intrakranialen oder intrazerebralen Hämorrhagien ohne klinisch signifikante aktive Blutung;
- Kürzlich aufgetretenen gastrointestinalen Ulzera/ ulzerativen Erkrankungen; kongenitaler oder erworbener hämorrhagischer Diathese; unkontrollierter schwerer arterieller Hypertonie;
- Vaskulärer Retinopathie; intraspinalen oder intrazerebralen Gefässanomalien;
- Vor kurzem erfolgten Hirn-, Spinal- oder Augenoperationen;
- Bronchiektasie oder pulmonaler Blutung in der Anamnese;
- Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min);
- Kongenitale oder hämorrhagische Diathese;
- Unkontrollierte schwere arterielle Hypertonie;
- Bei älteren Patienten und in Kombination mit anderen Medikamenten (siehe Seite 9).

*Für eine vollständige Übersicht konsultieren Sie bitte die Fachinformation von Rivaroxaban Spirig HC.

Massnahmen bei Blutungen¹

Die Massnahmen sollten individuell an den Schweregrad und die Lage der Blutung angepasst werden. Dank der kurzen Halbwertszeit (HWZ) von Rivaroxaban nimmt die Wirkung der Antikoagulation ähnlich rasch wie unter NMH ab. Das heisst: 16-24 h nach der letzten Einnahme ist nur noch eine geringe Beeinflussung der Hämostase zu erwarten

Patient mit Blutungsereignis unter Rivaroxaban



Prüfen des hämodynamischen Status des Patienten, allgemeine Gerinnungstests heranziehen (z.B. Anti-Xa-Aktivität bestimmen).



Nächste Gabe aussetzen oder Medikation ganz absetzen



Oral Aktivkohle (bis zu 8 Stunden) bei Rivaroxaban-Überdosierung



Symptomatische Behandlung:

- Mechanische Kompression / chirurgische Massnahmen
 - Volumenersatz
 - hämodynamische Unterstützung
-



Folgende Massnahmen unter Beizug eines Hämostaseologen erwägen, falls die Blutung nicht sistiert*:

- Prothrombinkomplexkonzentrat (PCC)
 - aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat (APCC)
 - Andexanet alfa (spezifisches Faktor-Xa-Inhibitor-Antidot)
-

Kontraindikationen¹

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung;
- akuter bakterieller Endokarditis;
- klinisch signifikanter aktiver Blutung;
- akutem gastrointestinalem Ulcus oder gastrointestinalen ulzerativen Erkrankungen;
- schwerer Lebererkrankung und schwerer Leberinsuffizienz mit relevant erhöhtem Blutungsrisiko sowie bei leichter und mässiggradiger Leberinsuffizienz (bei Kindern ALAT > 5x ULN oder Bilirubin > 2x ULN) in Kombination mit Koagulopathie;
- dialysepflichtiger Niereninsuffizienz;
- Schwangerschaft und Stillen (siehe entsprechende Rubrik).

Nebenwirkungen^{1,*}

- Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkungsweise kann die Anwendung von Rivaroxaban mit einem erhöhten Risiko okkulten oder sichtbarer Blutungen aus jedem Gewebe oder Organ verbunden sein, die zu einer posthämorrhagischen Anämie führen können. Symptome und Schweregrad (einschliesslich eines tödlichen Ausgangs) variieren je nach Lokalisation und Ausmass der Blutung und/oder Anämie.
- Blutungskomplikationen können sich als Schwächegefühl, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen oder unerklärliche Schwellung sowie Dyspnoe und unerklärlicher Schock zeigen.

*Für eine vollständige Übersicht konsultieren Sie bitte die Fachinformation von Rivaroxaban Spirig HC.

Referenzen

1. Fachinformation Rivaroxaban Spirig HC®, www.swissmedicinfo.ch.
2. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021 Apr 25. Epub ahead of print. PMID: 33895845.

Spirig HealthCare AG
Industriestrasse 30
CH - 4622 Egerkingen

Tel.: +41 62 388 85 00
Fax.: +41 62 388 85 85

E-Mail: info@spirig-healthcare.ch
Web: www.spirig-healthcare.ch